FACULTÉ MIXTE
DE
MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N° 6

LA LYSINE

Modalités d'Action

Essai de supplémentation du régime de l'Adulte et du Vieillard

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

LE 15 JANVIER 1960

par

Alain, Michel GARRIGUES

Né le 26 Août 1934, à DIEUZE (Moselle)

Elève de l'Ecole de Santé Militaire

Externe des Hôpitaux

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

	M. le Professeur M. AUDIER.	*Président*
Examinateurs de la Thèse	M. le Professeur J. VAGUE	
	M. le Professeur Agrégé P. LAVAL	*Assesseurs*
	M. le Professeur Agrégé MOUREN	
	M. le Docteur P. BATTESTI	

Imprimerie M. LECONTE
98, Cours Lieutaud, 98
MARSEILLE
— 1960 —

LA LYSINE

Modalités d'Action

Essai de supplémentation du régime de l'Adulte et du Vieillard

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N°

LA LYSINE

Modalités d'Action

Essai de supplémentation du régime de l'Adulte et du Vieillard

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

LE 15 JANVIER 1960

par

Alain, Michel GARRIGUES

Né le 26 Août 1934, à DIEUZE (Moselle)

Elève de l'Ecole de Santé Militaire

Externe des Hôpitaux

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse	M. le Professeur M. AUDIER,	*Président*
	M. le Professeur J. VAGUE	
	M. le Professeur Agrégé P. LAVAL	*Assesseurs*
	M. le Professeur Agrégé MOUREN	
	M. le Docteur P. BATTESTI	

Imprimerie M. LECONTE
98, Cours Lieutaud, 98
MARSEILLE
— 1959 —

PERSONNEL DE LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : G. MORIN — *Assesseur :* J. DELPHAUT
Secrétaire principal : P. MOUCHET — *Bibliothécaire :* Mlle PERRIN
Secrétaire principal honoraire : J. COMTE.

Professeurs honoraires : MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, GABRIEL, HECKENROTH, JOYEUX, MONGES, MOIROUD, RIMATTEI, ROCHE, CHAUVIN.

PROFESSEURS

Anatomie	GRISOLI
Anatomie pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie générale	BRAHIC
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE
Chimie	DUMAZERT
Chimie analytique	ARNOUX
Chimie médicale	DERRIEN
Clinique chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique chirurgicale	LAMY
Clinique chirurgicale infantile et orthopédique	SALMON
Clinique chirurgicale thérapeutique et Chirurgie expérimentale	De VERNEJOUL
Clinique de Chirurgie thoracique	DOR
Clinique exotique	BLANC
Clinique des maladies du système nerveux	CREMIEUX
Clinique médicale	MATTEI
Clinique médicale	POINSO
Clinique médicale thérapeutique	OLMER
Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition	RECORDIER
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique neuro-chirurgicale	PAILLAS
Clinique obstétricale et gynécologique	CHOSSON
Clinique ophtalmologique	JAYLE
Clinique oto-rhino-laryngologique	APPAIX
Clinique de Stomatologie	MARONNEAUD
Clinique urologique	N...
Endocrinologie médicale	VAGUE
Histologie	PICARD
Hygiène et Médecine sociale	SAUTET
Matière médicale	BALANSARD
Médecine expérimentale	DONNET
Médecine légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie chirurgicale	N...
Pathologie interne	AUDIER
Pharmacologie	MERCIER F.
Pharmacie chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie galénique	DELPHAUT
Physiologie	MORIN
Physique médicale	DUBOULOZ
Thérapeutique	PIERI

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Professeurs sans chaire

M. ROUX

M. MOURGUE

Maîtres de Conférences Agrégés

MM. BERNARD Pierre
BOURRET
CORRIOL
CRISTAU
DEPIEDS
DESANTI
GAMBARELLI
GEVAUDAN
GREBUS
LISSITZKY
J. MERCIER
PASTOR
PAYAN
STAHL
TAMALET

Agrégés en exercice

MM. BERARD
BERNARD René
BONNAL
CHAMPEIX
CHARPIN
CHAUVIN
COMITI
DALMAS
DEVIN
FARNARIER
GERARD
LEGRE
MOUREN
ORSINI
REBOUD
SARLES
SERMENT
SIMONIN
TEMIME
TRIFAUD

Agrégés libres

MM. BERTHIER
FIGARELLA
GRANJON
HENRY
IMBERT
LAVAL
LENA
MONGES Henri
OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI
RAYBAUD

Chargé des fonctions de Maître de Conférences

Physiologie ..... M. ZWIRN

Chargé des fonctions d'Agrégé

Clinique des Maladies nerveuses ..... M. BOUDOURESQUES
Clinique de Stomatologie ..... M. LACHARD

Agrégé chargé d'enseignement

Dermatologie ..... M. TEMIME

A MON PERE ET A MA MERE

En modeste témoignage de reconnaissance et d'affection.

A MES SŒUR, FRERE et BEAU-FRERE

A MES TANTES

Affectueusement.

A MON ONCLE,

Le Docteur Armand GARRIGUES,
Chevalier de la Légion d'Honneur
(1893-1951)

A Hélène GARRIGUES-LATY,

Au Docteur Jean-Claude GARRIGUES

Une amitié fraternelle nous unit. Il m'a inspiré le sujet de cette thèse, m'a guidé dans sa réalisation et m'a ouvert en biologiste les avenues difficiles des problèmes de nutrition.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur M. AUDIER,

Professeur de Pathologie interne,

Nous le remercions du grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse. Il nous a toujours reçu avec indulgence et amabilité.

A NOTRE JURY DE THÈSE

A Monsieur le Professeur J. VAGUE,
Titulaire de la Chaire d'Endocrinologie Médicale,

Nous avons été émerveillé par son brillant enseignement. Nous lui exprimons notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé P. LAVAL,

Il a guidé nos premiers pas d'externe. La science et la sympathie qui rayonnent de sa personne, nous ont séduits. Il représentera toujours à nos yeux le « patron ».

A Monsieur le Professeur Agrégé MOUREN,

Il nous a ouvert aimablement son service. Nous avons pu apprécier, au cours de nos études, son dévouement à se mettre à la portée de l'étudiant et à faciliter sa tâche.

A Monsieur le Docteur P. BATTESTI, *Médecin des Hôpitaux,*

Il nous a témoigné une indulgente compréhension, sans jamais se départir de son calme et de sa bienveillance. Il nous a enseigné à aborder le malade avec humanité.

A TOUS CEUX QUI M'ONT OFFERT LEUR AIDE,

AUX CHEFS DE SERVICE DE MEDECINE DE L'HOPITAL SAINTE-MARGUERITE ET DE L'HOPITAL MILITAIRE MICHEL-LEVY,

A Monsieur G. NEGREVERGNE,
Président Directeur Général des Laboratoires Sarget ;

Au Docteur et à Madame MILLAT et à leur Personnel,

Aux Docteurs FRANÇOIS, R. et LOREC J.
Médecins de l'Hospice de Vieillards de Montolivet,

En hommage respectueux.

Au Personnel du LABORATOIRE D'HORMONOLOGIE et de METABOLOGIE de la Chaire d'ENDOCRINOLOGIE MEDICALE
— du LABORATOIRE CENTRAL de l'HOPITAL SAINTE-MARGUERITE ;
— du LABORATOIRE CENTRAL de l'HOPITAL MICHEL-LEVY ;

A Mademoiselle Jacqueline QUEYREL, *Diététicienne,*

En témoignage de ma vive reconnaissance.

Aux INFIRMIERES et INFIRMIERS des Services dans lesquels j'ai travaillé :

L'aide efficace qu'ils m'ont apportée m'a été précieuse et je tiens à les remercier.

A MES MAITRES DES HOPITAUX,

— Docteur P. BUISSON, *Médecin des Hôpitaux*,

— Professeur Agrégé A. ORSINI,

— Professeur Agrégé J.-B. PAOLI,

— Professeur Agrégé P. LAVAL,

— Professeur Agrégé J. FIGARELLA,

— Professeur F. BLANC,

— Docteur P. BATTESTI, *Médecin des Hôpitaux*,

— Professeur M. SALMON,

dont j'ai été l'externe.

A TOUS MES MAITRES DES HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRES,

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE DE MARSEILLE et de LYON,

A MES CAMARADES DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE et du DETACHEMENT de MARSEILLE,

A MES CAMAADRES D'ETUDE ET AMIS :

— Docteur P. MOUTIN,

— Docteur Cl. FANCHIN,

— Docteur J. FRANCESCHI.

A LA MEMOIRE DE MES CAMARADES DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE MORTS AU CHAMP D'HONNEUR.

« Selon le dire d'un Ancien, il faut manger pour vivre ... » (MOLIÈRE)

Avant Propos

Pour nos consciences d'Occidentaux, la faim est devenue quelque chose de honteux, comme le sexe ; une chose impure et scabreuse, donc indigne que l'on y touche, et souvent que l'on en parle. Cependant, les deux tiers de la population mondiale vivent dans un état permanent de faim, qui « avec l'amour, constitue le germe de toute l'histoire humaine » selon Boudâha.

Les populations pauvres de l'Inde et de la Chine sont régulièrement décimées par des famines et des épidémies ; la base de leur alimentation est le riz, dont la plupart du temps il ne dispose pas en quantités suffisantes et qui, de plus, est essentiellement carencé en certains acides aminés indispensables.

Le Continent Noir dans son ensemble, est, après l'Asie, l'un des plus touchés par ce phénomène de faim collective ; on y rencontre avec prédilection ces grands syndromes de carence et de malnutrition protéique qui, ici aussi, sont dus à une alimentation à base presque exclusive de protéines végétales provenant du manioc, du millet ou du sorgho , le faible développement démographique, l'incertitude de l'évolution culturelle et économique de ce continent sont étroitement liés à ce phénomène de faim.

L'Amérique Centrale, la plus grande partie de l'Amérique Latine n'échappent pas à la sous-alimentation chronique. Au Mexique, en particulier, si l'apparition du maïs a pu conditionner le développement de civilisations riches et brillantes comme celle des Aztèques et des Mayas, l'impossibilité de supplémenter l'alimentation avec des protéines animales, a conduit progressivement à la disparition de ces civilisations, et l'on peut dire que l'apathie légendaire du paysan mexicain est la conséquence directe de la médiocrité de l'alimentation. Les facteurs raciaux ou climatiques n'étant que secondaires.

Il apparaît rapidement que le problème de la faim est non seulement lié à une insuffisance d'apport protidique, mais mieux encore à des carences spécifiques en acides aminés, en vitamines, en minéraux ; de là, cette notion de faim spécifique qui se manifeste particulièrement chez tous ces

peuples des régions intertropicales qui tirent presque uniquement des protéines végétales, cet azote qui est nécessaire à la vie.

Les besoins protéiques de l'homme se ramènent en définitive à ses exigences en certains acides aminés, et si les protéines végétales, comme nous en avons donné un aperçu rapide, sont d'une valeur nutritive très médiocre, par contre les protéines animales sont adéquates et conditionnent l'épanouissement du potentiel vital des individus.

Le problème de la faim protéique serait résolu si l'on pouvait intensifier suffisamment l'élevage, pour assurer à chacun un contingent suffisant de protéines animales ; mais ici aussi on se heurte à des difficultés majeures, le changement des habitudes de vie qui est toujours lent, et surtout le fait que l'animal lui-même pose le problème de son alimentation, qui dans certaines régions est difficile à résoudre. Et cependant, utilisant des protéines végétales qui sont inassimilables ou inadéquates pour l'homme, l'animal les valorise et les porte à un taux convenable d'efficacité protéique.

Les économistes ont envisagé la possibilité d'extension de certaines cultures variées et complémentaires, comme celles du soja ou de l'arachide, mais on se heurte ici aussi à des difficultés d'ordre climatique ou économique, quand ce ne sont pas tout simplement des impossibilités d'adaptation à un régime nouveau.

En définitive, une seule voie semble ouverte, celle des nutriements artificiels, protéines d'extraction ou acides aminés de synthèse, dont la diffusion est liée à des impératifs économiques. En effet, si certains sous-produits des industries alimentaires des pays riches semblent, à peu de frais, fournir des possibilités de supplémentation, leur conditionnement, leur transport dans les zones sous-alimentées portent leur prix de revient à des sommets incompatibles avec une utilisation systématique, même si leur vente n'est pas bénéficitaire.

Restent les acides aminés de synthèse, leur production en quantité suffisante, à des prix compétitifs, est essentiellement dépendante de la création de marché ; l'introduction progressive des acides aminés en thérapeutique, même dans nos pays riches, est lente, procède par étapes successives, et ne dépend, en définitive, que des possibilités d'extension de leur utilisation, dans les industries alimentaires ou dans l'élevage scientifique, comme en témoigne l'évolution du marché de l'acide glutamique, de la méthionine et maintenant de la lysine.

Notre but essentiel, dans le travail que nous présentons aujourd'hui, a été de bien mettre en évidence la nécessité de

supplémentation de certains régimes, qui pourraient sembler équilibrés. Nous avons voulu aussi bien expliciter certaines actions thérapeutiques caractéristiques de la lysine, car trop souvent on oublie qu'à côté de leur rôle de vecteur d'azote indifférencié, les acides aminés possèdent des propriétés pharmacologiques qui leur sont propres et qui sont encore insuffisamment exploitées.

Problème essentiel que celui de l'alimentation de l'Homme ; problème trop souvent négligé, au nom d'une certaine habitude de confort intellectuel qui nous fait croire à la prédominance de la raison sur les instincts et cependant, seuls, « la faim et l'amour dirigent le monde » (SCHILLER).

Historique

Avant de commencer l'étude d'un acide aminé, il convient de rappeler pour mémoire les grands noms qui se sont illustrés dans la connaissance du besoin azoté.

Comme chacun sait, LAVOISIER, en 1772, a caractérisé l'azote dans l'atmosphère. Il note qu'à l'état libre, cet élément semble inerte, il ne participe pas aux combustions comme l'oxygène. Il ne peut entretenir la vie des animaux qui le respirent à l'état pur ; c'est pourquoi LAVOISIER lui a donné le nom d'azote de *a*, privatif grec, et *zoé*, la vie.

Ce sens étymologique n'est pas des plus heureux d'autant que ce grand chimiste avait reconnu la présence de cet élément dans toutes les matières qui constituent les êtres vivants.

C'est MAGENDIE, en 1816, qui reconnut son caractère indispensable dans l'alimentation de l'animal. Il donne à un chien en bonne santé un régime absolument dépourvu d'azote, composé de sucre blanc et d'eau pure. Pendant les sept premiers jours, l'animal semblait se porter admirablement bien, puis il commença à maigrir, bien que l'appétit fût excellent. Dans la troisième semaine, la maigreur s'accentua et l'appétit commença à diminuer. Puis les forces de l'animal s'affaiblirent à tel point qu'il n'arrivait même plus à manger. « *Il expira le trente-deuxième jour de l'expérience. J'ouvris son cadavre avec toutes les précautions convenables ; j'y reconnus une absence totale de graisse ; les muscles étaient réduits de plus des cinq sixièmes de leur volume ordinaire.* »

MAGENDIE répéta la même expérience en nourrissant un chien exclusivement avec du beurre. Les mêmes constatations lui permettent de conclure qu'un alimentation dépourvue d'azote est incapable d'entretenir la vie.

BOUSSINGAULT, de 1839 à 1851, établit le premier la composition de la ration qui peut assurer la croissance et le maintien des animaux. Elle doit contenir des graisses, des sucres, des substances azotées et des sels minéraux en proportion convenable. Il établit aussi la notion de bilan en déterminant le rapport des quantités ingérées à celles non utilisées par l'organisme et rejetées par les émonctoires naturels.

VON LIEBIG (1846) définit la signification des principes alimentaires, les sucres et les graisses sont dégradés pour

fournir de l'énergie, alors que les substances azotées sont des élément de structure dits plastiques. Il n'est qu'à rappeler l'expérience amusante qu'il fit sur lui-même : Escaladant une montagne, et dosant l'azote de son urine à la base et au sommet, il constate qu'après l'effort, l'azote urinaire n'a pas augmenté. Il en conclut que l'énergie musculaire n'est pas fournie par la dégradation des substances azotées comme on le pensait jusqu'alors.

L'étude du besoin quantitatif d'azote pour subvenir à l'entretien de la santé de l'homme fut poursuivie par Voit, Rubner, Atwater (1860-1897).

Terroine, vers 1930, établit la notion de dépense azotée minimum. C'est la perte inéluctable d'azote d'un organisme sain, au repos, et dont tous les besoins, autres que les besoins azotés, sont largement couverts. Elle dépend de l'entretien de la vie, état essentiellement dynamique puisque l'organisme se construit et se détruit en permanence. Cette destruction s'exprime dans la dépense azotée minimum d'origine « endogène » qui s'élève à 2 - 3 grammes d'azote par jour pour un homme de soixante-dix kilogs.

Dès qu'il fut reconnu que les substances azotées faisaient partie intégrante des tissus animaux, leur caractère indispensable à la vie était établi ; Mulder les appela « protéine », de *protéios :* premier, voulant signifier par là que ces substances étaient de premières importance.

De 1900 à 1912, de nombreux chercheurs, dont Abderhalden, s'attaquent au problème du besoin qualitatif d'azote. On sait hydrolyser les protéines, leurs constituants : les acides aminés, sont découverts les uns après les autres. On constate que la valeur alimentaire des protéines tient à leur composition en acides aminés. On reconnaît aussi que l'inefficacité nutritionnelle de certaines protéines tient à leur déficience en certains acides aminés.

La gélatine, en tant que source unique d'azote, est incapable d'entretenir la vie de l'animal. Kauffmann (1905) la complète avec de la cystine, de la tyrosine et du tryptophane, et constate l'efficacité nutritionnelle de sa préparation. Il avait réalisé la première expérience connue de supplémentation.

Willcock et Hopkins, en 1906, améliorent la zéine du maïs en lui ajoutant du tryptophane.

Peu à peu, on prend conscience du caractère indispensable de certains acides aminés (Hopkins). Ils sont synthétisés par la vie végétale et doivent être apportés tels quels à l'animal. Ce dernier est tributaire des végétaux, c'est peut-être la rançon de son perfectionnement.

On a isolé, aujourd'hui, plus de 150 acides aminés syn-

thétisés par des végétaux. Quelques-uns seulement font partie intégrante des protéines, les autres sont libres.

On compte dix-huit acides aminés principaux, neuf d'entre eux sont indispensables aux rats, huit sont indispensables à l'homme, d'après Rose.

Voici la liste des huit acides aminés indispensables, établie par Rose :

Valine
Thréonine
Leucine
Isoleucine
Méthionine
Phénylalanine
Tryptophane
Lysine.

Le rat requiert en plus de l'Histidine.

Bibliographie

Auteurs cités :

1 - ABDERHALDEN E. et RONA P. — *Z. Physiol. Chem.*, 1912, 78, I.
2. - ATWATER W. O., WOODS C. O. et BENEDICT F. — *Covern Print. Off.* 1897, Washington U.S. Department Agriculture.
3. - BOUSSINGAULT J.-B. — L'Economie rurale considérée dans ses rapports avec la chimie, la physique et la météorologie, Paris 1851.
4. - KAUFFMANN M. — *Pflügers Arch. Ges. Physiol.* 1905, 109, 440.
5. - LAVOISIER A.-L. — Traité élémentaire de chimie. Paris 1789.
6. - MAGENDIE F. — *Ann. Chim. Phys.* 1816, 3, 66.
7. - ROSE W. C., HAINES W. J. et JOHNSON J. E. — *J. Biol. Chem.* 1942, 146, 683.
8. - TERROINE E. F. — Le métabolisme de l'azote. Vol. I, Paris 1933. *Presse Universitaire.*
9. - VOIT C. — *Z. Biol.*, 1867, 3, I.
10. - WILCOCK E. G. et HOPKINS F. G. — *J. Physiol.* 1906, 35, 88.

Références :

L'excellent ouvrage de Raymond JACQUOT et Maurice VIGNERON : *Le besoin azoté.* Cahier n° 2 (Société de Chimie Organique et Biologique) auquel nous avons fait de nombreux emprunts pour la rédaction de ce travail.

CHAPITRE PREMIER

La Lysine

CARACTERES ET REPARTITION DANS LES PROTEINES

Cet acide aminé fut isolé en 1899 par DRECHSEL à partir d'un hydrolysat chlorhydrique de caséine en présence d'étain. Cet hydrolysat fut précipité par l'acide phosphotungstique, décomposé par la chaux, cristallisé et enfin précipité sous forme de chloroplatinate de lysine. Nous ignorons pour quelle raison exacte lui fut donné le nom de lysine, n'ayant pas retrouvé le travail original de DRECHSEL. Il faut supposer simplement que ce chimiste a voulu exprimer par là que cette substance nouvelle qu'il isolait, tirait son origine de l'hydro*lyse d'une* prot*éine*.

Elle répond à la formule suivante :

$$\begin{array}{l} CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH - COOH \\ | \qquad\qquad\qquad\qquad\quad | \\ NH_2 \qquad\qquad\qquad\qquad NH_2 \end{array}$$

Formule brute : $C_6 H_{14} O_2 N_2$

Elle possède 6 atomes de carbone et une fonction amine supplémentaire en ε. Avec l'arginine et l'histidine, elle fait partie de ce que l'on appelle les bases hexoniques, du fait d'une certaine similitude de formule en ce qui concerne le nombre d'atomes de carbone et les fonctions amines qui confèrent à ces trois acides aminés un caractère basique. Le point isoélectrique de la lysine est de 9,7.

La lysine naturelle est de la forme L (+), elle cristallise sous forme de fines aiguilles ou de lamelles hexagonales. On peut l'obtenir industriellement en l'extrayant des protéines.

La lysine qu'on trouve dans le commerce est cependant obtenue par synthèse, donnant un mélange racémique. Il est possible de procéder à la séparation des deux antipodes. Le produit que nous avons utilisé dans notre expérimentation est le monochlorhydrate de DL Lysine

$$\begin{array}{l} CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH - COOH \\ | \qquad\qquad\qquad\qquad\quad | \\ NH_3 + Cl - \qquad\qquad\qquad NH_2 \end{array}$$

Acide α, ε diamino caproïque (monochlorhydrate).

Composition centésimale :

C	49,27 %
H	9,66 %
N	19,17 %
O	21,9 %

A l'état anhydre, c'est une poudre blanche microcristalline inodore, à saveur légèrement acide, très soluble dans l'eau. Très peu soluble dans l'alcool et insoluble dans l'éther.

Identification :

— par la formation de picrate

— par réduction du réactif phénolique de FOLIN, modifié par KILBRECK (Arch. Biochem. 1949 - 20 - pp. 22-24)

— par chromatographie ascendante sur papier et révélation à la Ninhydrine,

— par chromatographie sur colonne de silice et résines échangeuses.

Dosage :

Il n'existe pas de réaction colorée spécifique. On peut la doser dans un mélange ne contenant pas d'autres substances azotées par la méthode de KJEHLDAL, ou dosage de l'azote aminée par la méthode de SÖRENSEN. Dans un mélange impur, on peut la doser par voie biologique, en utilisant la propriété qu'ont certains microorganismes, de l'exiger pour leur développement. Il suffit donc d'étudier la courbe de croissance d'une population bactérienne pour estimer avec exactitude la concentration de cet acide aminé. Le microorganisme le plus utilisé est le Leuconostoc mésentéroïde. Actuellement, le moyen le plus facile et le plus sûr consiste à isoler l'acide aminé par chromatographie sur colonne ou sur papier et à le doser photocolorimétriquement.

Répartition dans les protéines alimentaires :

On trouve la lysine dans presque toutes les protéines naturelles, mais sa distribution est très inégale. Les protéines des céréales en sont très pauvres, parfois exemptes. Les légumineuses en contiennent des quantités appréciables. Mais ce sont les protéines d'origine animale qui en sont les plus pourvues, d'une façon générale.

PROTÉINES VEGETALES :

Protéine	Lysine (% en protéine)	Auteurs
— Zéine	0	Padoa
— Gliadine	1,15	Padoa
— Blé	2,15	Kossel et Kutscher
— Edestine du chanvre	2,40	Fieser et Fieser
— Riz	3,1	Padoa
— Léguméline du pois	3,3	Osborne et Heyl
— Albumine de la pomme de terre	3,15	Hugouneng
— Phaséoline	4,58	Osborne
— Arachine	4,98	Osborne
— Globuline de la noix de coco	5,80	Jones et Johns
— Conarachine	6,04	Jones et Johns
— Globuline du soja	9,06	Osborne et Clapp

PROTÉINES ANIMALES :

— Clupéine	0	Kossel et Kutscher
— Salmine	0	Kossel et Kutscher
— Scombrine	0	Kossel et Kutscher
— Caséine	8	Steele
— Prolactine du mouton	5,3	Li et Lewis
— Lactalbumine	9	Beach
— Lactoglobuline	10	Beach
— Syntonine	3,2	Hart
— Viande de poule	1,7	Dunn
— Viande de lapin	1,5	Dunn
— Protéine du muscle de bœuf	9,0	Dunn
— Protéine du poisson	8,0	Dunn
— Œuf total	6,0	Chibnall
— Protéine du blanc	4,5	Hess
— Protéine du jaune	6,0	Hess
— Histone du foie de veau	10,23	Fieser et Fieser
— Hémoglobine du cheval	8,51	Fieser et Fieser
— Lait de femme	7,2	Mitchell et Block
— Maquereau	8,1	Mitchell et Block

Protéine	Lysine (% en protéine)	Auteurs
— Thon	8,3	Mitchell et Block
— Sardine	8,4	Mitchell et Block
— Crevette	8,5	Mitchell et Block
— Insuline du bœuf	2,5	Fieser et Fieser
— Thyroglobuline de bœuf	3,42	Fieser et Fieser
— Hormone somatotrope de bœuf.	7,1	Fieser et Fieser

REPARTITION DANS LES PROTÉINES HUMAINES :

— Lait	7,2	Steele
— Cerveau	6,5	Block
— Cheveu	2,6	Vickery
— Peau	4,2	Block
— Foie	6,7	Wakeman
— Hémoglobine ..	8,4	Roche
— a-globuline	6,8	Brandt
— b-globuline	6,8	Brandt
— g-globuline	9,1	Brandt
— Thyroglobuline .	5,4	Block
— Sérum - albumine	10,5	Lang Fieser
— Kératine	2,76	Fieser
— Ribonucléase ..	10,4	Fieser
— Fibrinogène	9,2	Fieser
— A.C.T.H.	5,0	Fieser
— Collagène	4,47	

— Dans le plasma : 30 mgg. par litre (Hier)

— Dans le L.C.R. : 2,8 mg. par litre (Solomon)

— Dans l'urine : 60 à 140 mg. par 24 heures sous forme libre (Schiffner)

— Dans l'urine : 43 mg. par 24 heures sous forme de peptidique (Woodson).

CHAPITRE II

Conditions d'intégration de la Lysine dans l'organisme à partir des protéines alimentaires

DIGESTION — UTILISATION — TRANSPORT EXCRETION

Les protéines alimentaires sont attaquées par les ferments protéolytiques du tube digestif. Les acides aminés sont libérés les uns après les autres de leur liaison peptidique. Les acides aminés et les peptides résultant de l'action enzymatique traversent la barrière intestinale et on les retrouve en période de digestion dans le sang de la veine. porte.

Nous avons vu que la lysine est très inégalement répartie dans les protéines alimentaires. Les protéines animales sont les plus riches.

La qualité d'une protéine dépend de sa composition en acides aminés essentiels, comme le disent bien VIGNERON et JACQUOT. Sa valeur alimentaire ou biologique tient dans la nature et la proportion des acides aminés qu'elle contient. Or, l'expérience a toujours montré que les protéines d'origine animale étaient plus efficaces que les protéines d'origine végétale. Ceci pour plusieurs raisons :

— Elles sont mieux utilisées : une moindre quantité est requise pour obtenir le même gain de poids.

— Elles sont mieux digérées : la perte d'azote dans les fécés est réduite au minimum. Elles présentent les plus forts coefficients d'utilisation digestive.

$$\text{C.U.D.} = \frac{\text{azote total ingéré} - \text{azote total des fécés}}{\text{azote total ingéré}}$$

— Elles sont mieux assimilées : elles induisent un maximum de rendement dans la synthèse protéique.

— Enfin, elles sont pratiquement indispensables (Vigneron et Jacquot).

— Les indigènes qui mangent peu de viandes présentent des troubles de malnutrition (Kwashiorkor).

Notons que si certains sujets se portent très bien avec un régime végétarien, ceci tient aux facultés adaptatives de l'organisme et, de plus, ces sujets compensent leur déficit en nutriements essentiels par les œufs et le lait.

L'œuf entier contient tous les acides aminés essentiels en proportion convenable. C'est pourquoi, il a été longtemps considéré comme une protéine de référence. Par contre, le lait et les viandes, d'une façon générale, sont déficitaires en cystine et en méthionine. Malgré cela, les protéines qu'ils contiennent sont estimées de haute valeur biologique pour les raisons que nous avons indiquées plus haut, mais aussi parce qu'elles contiennent de fortes teneurs en lysine. Enfin, lysine et tryptophane y sont dans un rapport particulièrement adéquat.

Albanèse attache une grande importance à ce rapport L/T, il l'estime optimum lorsqu'il atteint 5, 6 à 6,5. Sa conception repose sur le fait que ce rapport existe d'une façon constante dans les tissus musculaires des mammifères, et dans les protéines alimentaires qui se sont révélées par expérience les plus efficaces au point de vue nutritionnel. Ce rapport L/T a donc, pour cet auteur, la valeur d'une constante biologique. On peut aussi exprimer cette constante en unités tryptophanes. Il semble que 6 unités tryptophanes de lysine soient un chiffre optimum.

Utilisation de la lysine alimentaire :

Le rendement digestif d'un organisme sain n'est jamais de 100 %. Il faut donc déterminer dans quelle mesure la lysine apportée par l'alimentation est disponible pour satisfaire les besoins de l'individu. Une partie n'est pas absorbée et éliminée dans les fécés. Une autre partie est excrétée dans l'urine. Enfin, une partie est dénaturée au cours de la cuisson des aliments. Nous consacrerons un chapitre spécial à la détérioration de la lysine au cours des procédés de préparation des aliments.

Guthneck et Schweigert ont étudié les possibilités d'assimilation de la lysine en se plaçant dans les meilleures conditions physiologiques. Ils ont utilisé pour cela le rat adulte carencé en protéine comme animal test. Voici les résultats qu'ils ont obtenus :

	Protéine dans l'échantillon sec (%)	Lysine dans l'échantillon sec (%)	Utilisation (%)	Lysine excrétée (%)
Caséine	91	7,7	76	7,6
Lactalbumine	73	9,3	60	
Lait écrémé sec ..	33	3,1	83	13,1
Œuf entier sec ..	47	3,7	98	11,2
Germe de blé	34	2,1	65	14,0
Gruau de soja ...	51	3,5	80	16,4
Jambon	89	8,8	82	11,2
Jambon cuit	92	8,9	73	9,7
Bœuf	89	8,6	88	14,9
Bœuf cuit	90	8,7	68	8,5

(d'après GUTTHNECK et SCHWEIGERT)

Nous voyons que la lysine est plus disponible dans les protéines venant du bœuf et du lait écrémé (91 %) et de la viande fraiche (84 %) que dans celles venant des végétaux (céréales et légumes) (71 %) et des viandes cuites (70 %). De plus, on remarque que l'excrétion fécale est plus importante lorsque les animaux d'expérience sont nourris de céréales ou de flocons de soja.

Transport :

Après l'étape digestive, les acides aminés sont véhiculés par le sang vers le foie, puis passent par la circulation générale et vont suivre leur destinée métabolique.

DENTON et ELVEHJEM indiquent les valeurs suivantes de la lysinémie chez le chien après un repas de 150 g. de la ration suivante :

— Caséine ..... 190 g.
— Saccharose ..... 687 g.
— Sels minéraux ..... 40 g.
— Huile de coton ..... 110 g.
— Choline ..... 1,66 g.
— Vitamines ..... 1 g.

	Tout de suite après ingestion	1 heure après ingestion	2 h. 1/2 après ingestion	5 heures après ingestion
Veine porte .	10,7	34,5	30	25,9
Veine radiale	12	19,9	16,3	20,1

en gammas par milli litres de plasma
(d'après DENTON et ELVEHJEM)

Ces données semblent montrer que la lysine, comme les autres acides aminés d'ailleurs, est retenue en partie par le foie qui la libère ensuite progressivement. Il ne faut pas se laisser abuser par les différences importantes de concentration relevées dans le sang de ces deux veines, à cause de la dilution qui se produit dès le passage de cet acide aminé dans la circulation générale. Néanmoins au moment de l'ingestion avant toute possibilité d'absorption intestinale, on voit que le sang de la veine radiale est plus riche que celui de la veine porte, ce qui semble montrer que le foie possède une réserve en lysine qu'il libérerait ensuite en permanence à la manière du glucose.

Sur les dix acides aminés que Denton et Elvehjem ont dosés dans les mêmes conditions, nous nous apercevons que, seule, la thréonine semble partager cette propriété. Les différences de concentration observées de part et d'autre du foie pour les autres acides aminés ne sont pas significatives.

Dès que l'absorption intestinale entre en jeu, la concentration en lysine augmente dans la grande circulation pendant cinq heures avec une curieuse dépression deux heures et demie après l'ingestion du repas. On observe le même phénomène pour la phénylalanine et le tryptophane.

La concentration en tréonine atteint son maximum au bout d'une heure, puis baisse progressivement.

Tout ceci montre que chaque acide aminé se comporte d'une manière qui lui est propre. Le taux de lysine est très variable dans le temps ; au contraire, celui du thryptophane est sensiblement constant (Vigneron et Jacquot).

Almquist a montré chez le poulet que la concentration en acide aminé dans le sang reflète bien l'apport alimentaire. Ainsi, un régime apportant un excès de 28 % de lysine par rapport aux besoins, entraîne une augmentation de la lysinémie de 42 %. Le surplus s'accumule donc dans le sang. Le même auteur signale que lorsque l'apport d'acide aminé correspond exactement aux besoins, il se produit une tendance à l'hyper-amino-acidémie.

Excrétion urinaire :

L'excrétion urinaire des acides aminés en fonction, d'une part, de l'état physiologique et, d'autre part, de l'apport alimentaire, est encore assez mal connue.

Sauberluch et Coll. disent que, chez la souris, l'administration de protéines de haute valeur biologique entraîne une moindre excrétion d'acide aminé dans les urines. Chez le rat, il en est de même, alors que la caséine ordinaire conduit à une très faible perte d'acide aminé dans les urines, le pour-

centage excrété serait deux fois plus important avec une protéine incomplète.

Eckardt et Davidson remarquent chez un homme de 28 ans recevant un régime pauvre en protéine, que l'azote alfa-aminé éliminé dans les urines ne diminue pas en proportion appréciable. Les peptides seraient moins bien retenus par le rein que les acides aminés libres. Avec une diète sans protéine, l'excrétion diminue faiblement. Ces auteurs en tirent la conclusion que les acides aminés perdus dans les urines sont en grande partie d'origine « endogène ». Quoiqu'il en soit, la qualité et la quantité des protéines ingérées ne semblent pas intervenir dans le taux de l'amino-acidurie. Les variations de l'excrétion des acides aminés restent faibles.

Ces conceptions sont en accord avec Nasset et Tully qui ont déterminé l'excrétion urinaire d'acide aminé chez l'homme recevant des protéines de valeur biologique différente (gluten, caséine, bœuf et œuf frais). Harper avait déjà noté le même phénomène après injection intraveineuse d'acide aminé. On peut donc conclure que l'excrétion urinaire ne dépend pas des protéines apportées par l'alimentation ni de leur valeur biologique, un acide aminé libre absorbé par voie buccale, en quantité convenable, a donc toutes les chances d'être retenu.

N. B. — Nous n'étudierons pas le problème de l'incorporation de la lysine dans la cellule, ni les conditions qui lui permettent de prendre part à l'élaboration des protéines corporelles sous l'influence de divers facteurs : vitaminiques, enzymatiques et hormonaux. Ce sujet complexe dépasse le cadre de cette thèse.

Signalons seulement de Kung Ying Tang et Boucek ont étudié l'incorporation de la lysine marquée par C_{14} dans le tissu conjonctif du rat.

Cette lysine marquée est incorporée dans les protéines solubles de la cellule, ainsi que dans les protéines de structure. La radioactivité est confirmée à la lysine dans toutes les fractions du tissu conjonctif, il n'y a donc pas possibilité de conversion, sauf pour une petite partie, convertie en hydroxylysine dans le collagène. L'incorporation de la lysine marquée dans les protéines de structure n'est pas influencée par l'âge du tissu, tandis que son incorporation dans le collagène semble, au contraire, décroître avec l'âge. Il existe des différences entre des deux sexes : un tissu âgé de 300 jours, venant d'une rate est approximativement deux plus radioactif que celui d'un tissu d'un âge comparable venant d'un rat mâle.

Bibliographie

1. - ALBANESE A.A., HIGGONS R.A., HYDE G.M., ORTO L. — Lysine and tryptophane content of proteins and there utilisation for human growth. - *Am. J. Clin. Nutrition* n° 4, p. 161 (1956).
2. - ALBANESE A.8. et ORTO. — Human utilisation of L lysine. *Fed Proc.* n° 14, p. 171 (1955).
3. - ALMQUIST H.J. — Proceedings semi annual Meeting Nutrition Council. - *American Feed Fanufactures Association* 1953, p. 9.
4. - ALMQUIST H.J. — *Arch. Biochem. Biophys.*, 1954, n° 52, p. 197.
5. - DENTON M.C., ELVEHJEM C.A. — *J. Biol. Chem.* 1954. n° 206, pp. 449 à 455.
6. - GUTHNECK et SCHWEIGERT. — Utilisation of amino acids from food by the rat. - *J. Nutrition,* EPTA, n° 49, pp. 277 à 287.
7. - HARPER H.A. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1949, n° 72, p. 184.
8. - HIER. — *J. Biol. Chem.* 1945, n° 161, p. 117.
   1946, n° 163, p. 129.
9. - NASSET E.S., TULLY R.H. — *J. Nutr.* 1951, n° 44, p. 477.
10. - SAUBERLICH, PEARCE, BAUMANN. — *J. Biochem.* n° 175, 1948, p. 29.
11. - ECKARDT R.D., DAVIDSON C.S. — Excrétion urinaire des amino acides par l'adulte normal recevant des régimes protéiques différents. - *J. B. C.,* 177 ; 1949(p. 687.
12. - GUTHNECK B.T., SCHWEIGERT. — Lysine. - *J. N.* 1953, n° 49, pp. 289 à 294.
13. - KUNG YING TANG KAO, BOUCEK R.J. — Incorporation and conversion of lysine 2 C_{14} in rat biopsy connective kissus. In vitro, incorporation and hydroxylation of lysine 2 C_{14} in rat biopsy connective tissue. - *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.,* 1958, n° 98, pp. 526 à 534.

CHAPITRE III

Métabolisme intermédiaire

DEGRADATION — SYNTHESE

Les acides aminés subissent la désamination oxydative grâce aux amino-oxydases, ils deviennent ainsi des acides α-cétoniques. KREBS a montré que le foie et le rein possèdent le pouvoir désaminant le plus élevé.

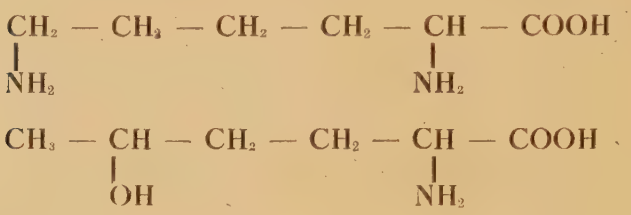
BRAUNSTEIN et KRITZMANN, en 1937, ont mis en évidence avec des broyats de foie et de muscle le rôle fondamental de la transamination. Le pyridoxal phosphate (ester phosphorique de la Vit. B_6) transporte la fonction aminée d'un acide aminé sur un acide α cétonique provenant de la dégradation des glucides ou des lipides. C'est ainsi que l'organisme animal synthétise les acides aminés non essentiels.

En ce qui concerne les acides aminés indispensables, l'organisme ne peut synthésiser leur squelette carboné, mais il peut aminer leur ceto acide correspondant. La preuve en est, lorsqu'on donne de la leucine marquée par N_{15}, on constate que tous les acides aminés deviennent radioactifs au bout de peu de temps. Une seule exception : la lysine (FOSTER, SCHOENHEIMER et RITTENBERG). Elle ne participe donc pas aux processus de conversion des acides aminés entre eux.

Par la méthode de la double marque (D_2 et N_{15}), WEISSMANN et SCHONHEIMER ont montré que les produits de désamination de la lysine ne pouvaient être réaminés pour former de la lysine. Ceci s'accorde bien avec les observations prouvant que ni la D lysine (BERG 1936) ni ses dérivés substitués à l'exception de la ε-N-méthyl-lysine et la ε-N-acétyl-lysine ne peuvent remplacer la L lysine dans le régime (NEUBERGER et SANGER 1944). C'est pourquoi on peut considérer la lysine comme un acide aminé indispensable au sens le plus strict.

On a découvert plus récemment que la thréonine présentait les mêmes propriétés, à un degré à peu près égal, bien que ses dérivés substitués paraissent mieux utilisés par l'organisme. ELLIOT et NEUBERGER (1950) ont montré que la désamination de la thréonine était irréversible (comme la désamination de la lysine) chez le lapin et chez le rat.

Voici leur formule en manière de comparaison :



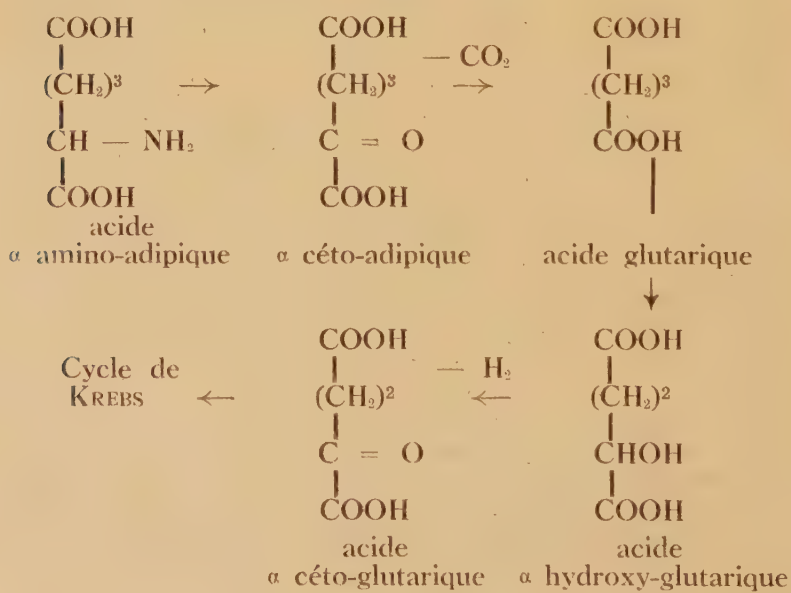
Les amino-oxydases de la forme L ou D sont sans action sur ces deux acides. Leur acide α cétonique correspondant n'est pas réanimé.

Il apparaît donc que la thréonine et la lysine subissent une dégradation différente des autres acides aminés essentiels ou non, puisqu'ils ne prennent pas part aux échanges reversibles de l'azote en alpha.

Toutefois, il faut signaler que l'acide α cétonique de la lysine, dans lequel la fonction amine terminale en ε est remplacé par COOH, est susceptible de se transaminer avec la glutamine.

Dégradation :

On a constaté chez le rat que la lysine n'est ni glucogénique, ni cétogénique. Des expériences faites à partir de broyats de foie ont montré que la lysine était transformable en acide glutamique par l'intermédiaire de l'acide α amino-adipique, de la manière suivante :

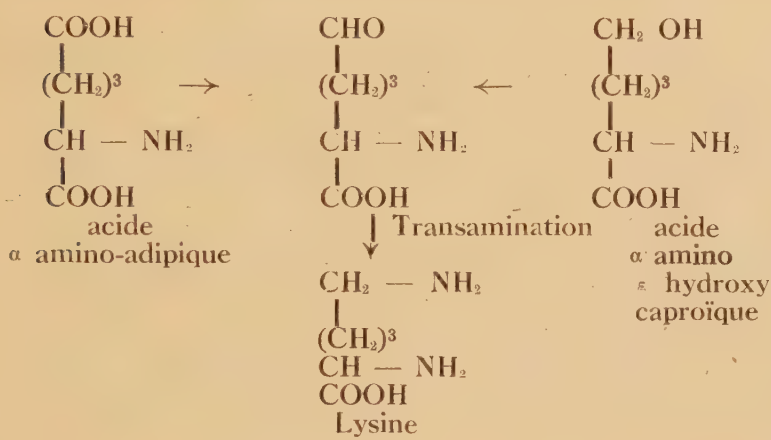


La mise en évidence de ces produits de dégradation fut réalisée par la technique « de surcharge en métabolites ».

Biosynthèse :

Elle est réalisée par presque tous les végétaux et par certains micro-organisme tels que la moisissure du pain (Neurospora) et le colibacille (E coli).

Chez Neurospora grassa, la synthèse s'effectue à partir de substances qui sont des produits de dégradation de la lysine émanant des animaux supérieurs.



PROBLEME DE L'UTILISATION DE L'ISOMERE D

La plupart des acides aminés naturels ont une configuration spatiale particulière grâce à la présence d'un carbone assymétrique en alpha. Ils sont de la série L. Pasteur voyait dans cette dissymétrie qu'on retrouve dans les sucres un des grands « mystères » de la vie. Cependant, plus tard, furent extrait des protéines, des acides aminés de la série D. A l'heure actuelle, on considère les deux enantiomorphes comme également naturels. Des D amino acides sont métabolisés comme les autres puisqu'on a reconnu l'existence de D amino oxydases dans les tissus des mammifères. En outre, il est possible qu'il existe des racemases transformant les formes D en formes L, comme on l'a montré chez les micro-organismes. Braunstein pense que la stéréo naturalisation des amino acides D s'opère par un processus de transréamination, c'est-à-dire, désamination, puis réamination par une transaminase.

Nous avons vu que la lysine n'était pas attaquée par les amino oxydases. Est-ce que la conversion de la forme D est

tout de même possible ? Ceci présente une certaine importance pratique puisque la lysine de synthèse est un mélange racémique des formes D et L. Si la forme D n'est pas utilisée, il faudra, au cours d'une supplémentation, doubler la valeur du racémique.

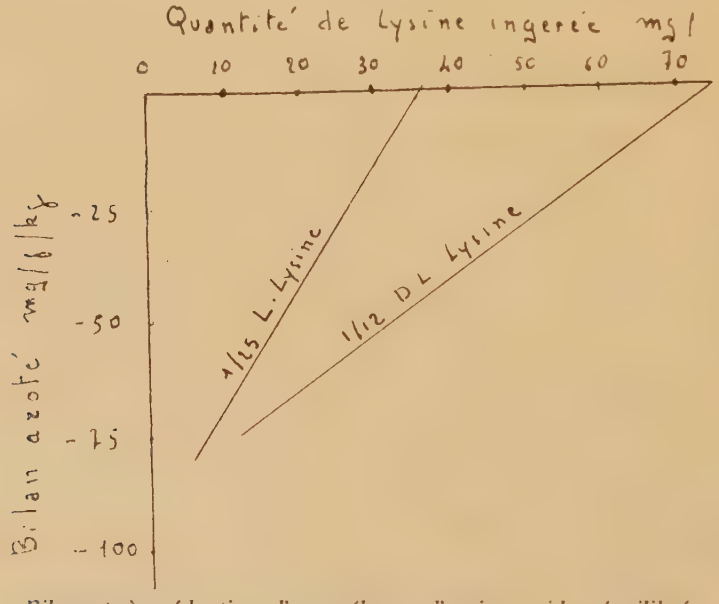
Berg pense que la D lysine n'est pas utilisée dans la croissance du rat, de la souris et du poulet. Chez le rat, Neuberger et Sanger l'ont retrouvé partiellement excrétée dans l'urine.

La D lysine ne semble donc pas pouvoir supplémenter efficacement un régime déficient.

Albanèse a déterminé le taux d'excrétion de lysine dans l'urine en se plaçant en période catabolique. Dans ces conditions, si l'assimilation de la forme D est possible, elle devrait être réalisée au maximum.

Pour cet auteur, la forme D n'est pas utilisée par le rat ni par la souris. L'Homme, au contraire, utiliserait dans des proportions à peu près égales, la L et la D lysine. Cependant, l'expérience d'Albanèse est critiquable en ce sens que l'absence de la forme D dans l'urine ne prouve pas par là qu'elle ait été incorporée dans les protéines, car elle a pu être métabolisée en ammoniaque et en urée.

Nasset a fait des expériences comparatives sur l'activité du racémique D L et celle de la forme L. L'étude des variations de la balance azotée en fonction de quantités décroissantes de lysine ingérée est exprimée dans le graphique.



Bilan après réduction d'un mélange d'amino acides équilibrés en 1/25 L Lysine et 1/12 D L Lysine (d'après NASSET)

S'il semble que la D lysine ne puisse participer à la synthèse protéique, on peut être certain qu'elle est métabolisée et que son assimilation est parfaite.

Il faut en tout cas se débarrasser du préjugé de considérer les amino-acides D dits non naturels, comme inassimilables, voire « toxiques ». C'est la conclusion à laquelle arrivent VIGNERON et JACQUOT.

REFERENCES

BERG C. P. — *J. Nut.* 1936, n° 12, page 671.

BERG C. P. — *Physiol. Rev.* 1953, page 145.

BORSOOK H., DEASY, HAAGEN SMITH, KEITHLEY. — *J. Biol. Chem.* 173, page 423, 1948. (L'acide alpha aminoadipique, produit du métabolisme de la lysine).

ELLIOT et NEUBERGER. — *Biochem. J.* — N° 46, page 207 (1950).

FOSTER C. L., RITTENBERG., SCHOENHEIMER. — 1939 - *J. Biol. Chem.* n° 127, p. 319.

NASSET E. S. — Essential amino acids and Nitrogen balance, in « Some Aspects of amino acids Supplémentation », *Ritgers University Press,* 1956, page 3.

NEUBERGER et SANGER. — 1944 - *Biochem. J.* n° 38, page 425.

WAISSMANN, SCHOENHEIMER 1941. — *J. Biol. Chem.* n° 147, page 79.

CHAPITRE IV

Les besoins du jeune en croissance et de l'adulte

LES BESOINS DE CROISSANCE

Un apport suffisant de lysine est indispensable à la croissance.

Ce fait est bien connu depuis les expériences fameuses d'Osborne et Mendel, qui datent du début du siècle. Ces auteurs étudiaient l'efficacité de diverses protéines dans la croissance du jeune rat. Ils constatèrent rapidement que les protéines d'origine animale seules pouvaient assurer une croissance maximum. Les protéines végétales, au contraire, se montraient incapables de fournir une courbe de poids idéale quelle que soit la quantité allouee. Certaines protéines végétales comme la zéine du maïs se sont même révélées incapables de maintenir le poids initial. Les animaux recevant un régime à base de zéine perdaient progressivement du poids et finissaient par mourir dans un état de cachexie. C'est ainsi que fut reconnu l'inégalité de valeur biologique des différentes protéines. C'est dans leur contenu en différents acides aminés que réside leur inégalité de valeur.

La zéine manque à la fois de tryptophane et de lysine. En ajoutant du tryptophane à la zéine, les animaux conservaient leur poids initial, mais ne grandissaient pas. Ainsi apparut la notion suivant laquelle cet acide aminé était indispensable à l'entretien. En ajoutant en plus de la lysine, la croissance des animaux reprenait ; dès qu'on la supprimait, la croissance s'arrêtait. Ainsi fut donc démontré pour la première fois, en 1914, que la lysine était un facteur nutritionnel indispensable à la croissance.

Une autre protéine végétale, la gliadine du blé, exige seulement un complément de lysine pour permettre la croissance.

Une autre protéine végétale, la gliadine du blé, exige seulement un complément de lysine pour permettre la croissance.

La nécessité d'apporter cet acide aminé dans l'alimentation montre qu'il ne peut être synthétisé par l'organisme,

pas plus qu'une vitamine. Ce caractère indispensable de certains acides aminés comme la lysine et le tryptophane fut défini par HOPKINS comme « absolument nécessaire à la vie ».

Cependant, les vitamines demandent à être fournies à l'homme en quantité infinitésimale. Au contraire, les acides aminés dits indispensables doivent être fournis en quantité bien définie. Ceci nous amène à parler du besoin quantitatif de lysine dans la croissance.

L'étude du besoin en acides aminés fut bien facilitée dès que ROSE eut annoncé que les animaux pouvaient vivre avec des régimes composés d'acides aminés libres comme seule source d'azote. Cet auteur s'est illustré en employant une méthode qui consiste à étudier les effets cliniques d'un mélange connu d'acides aminés purs.

Si l'omission de l'un d'entre eux se traduisait par une négativation de la balance azotée, il pouvait conclure à son indispensabilité.

Cette méthode lui permit, entre autre, de découvrir la thréonine par voie biologique et d'établir la liste des neuf acides aminés indispensables aux rats.

Pour ROSE, la ration journalière du jeune rat sevré doit contenir au moins 1 % de lysine pour assurer sa croissance. C'est le taux le plus important estimé par ROSE par rapport aux autres aciamidés essentiels.

Les besoins varient avec l'âge, il est donc difficile de donner des chiffres précis, ce qui explique les divergences de vues des différents auteurs. Néanmoins, on peut dire que ces besoins sont d'autant plus importants que l'enfant est plus jeune. C'est le nourrisson qui exige le plus de lysine.

— 170 mmg. par kgs de poids sont nécessaires à l'enfant pour ALBANÈSE ;

— 23 mmg. par kgs de poids sont nécessaires à l'adolescent, pour ROSE.

Pour fixer les idées, disons que les besoins s'élèvent à 3 grammes par jour environ pour un enfant de trente kilogs.

Les auteurs qui se sont attachés à définir le besoin en lysine pour obtenir une croissance obtimum avec des régimes différents sont très nombreux. Citons seulement les travaux de BLOCK, ROSENBERG et ROHDENBURG, LIGHT et FREY, SURE, qui ont montré que l'addition de petites quantités de DL lysine aux céréales (0,2 à 0,5 %) doublait la valeur protidique du régime et augmentait la croissance.

Citons aussi le travail de J.-C. GARRIGUES qui monte le pouvoir inducteur de croissance de l'association lysine — vitamine B 12.

Actuellement une vaste expérience est en cours en

Italie, elle consiste à donner du pain confectionné avec de la farine de blé entier additionné de 0,25 % de monochlorhydrate de lysine, à six cents enfants d'un orphelinat de Rome.

L'importance du problème que pose le besoin de cet acide aminé pour l'enfant n'échappe donc pas aux chercheurs, et il est certain que d'utiles applications apparaîtront en pratique diététique.

Nous n'insisterons pas davantage sur l'intérêt de la lysine dans la croissance, puisque cela ne fait pas partie du sujet que nous nous sommes proposé.

Bibliographie

ALBANESE A.A. — Protein and amino acid requirements of man, in protein and amino acid requirements of mammals. 1 vol. New-York 1950, *Academic Press Publishers.*

BLOCK R.J. — The amino acids compositions of proteins and foods. *Thomas Pubs Springfield III,* 2e Ed., 1951.

LIGHT R.F. and FREY C.N. — The nutritive value of white and whole-wheat breads. - *Cereal Chem.* 1943, n° 20 ; pp. 645 à 660.

OSBORNE et MENDEL. — 1914. - Amino acids in nutrition and growth. *J. B. C.* n° 17, p. 325.

ROSE W.C. — 1937. - The nutritive significance of the amino acids and certain éelted coumpounds. - *Sciences* n° 86, p. 298.

ROSE W.C. — *Fed. Proc.* 1950, n° 8, p. 546.

ROSENBERG H.R. et ROHDENBURG E.L. — The fortification of bread with lysine. The nutritional value of fortified bread. *Arch. Biochem.* 1952, n° 37, pp. 461 à 468.

SURE B. — Improvement in protein efficiency of whole with cereal breakfast food with the Am. Ac. Lysine Thréonine and with B12. *Arch. of Ped.* 1952, n° 69, pp. 359 à 365.

FINZI M. — La Lysine : Acidaminé de croissance. *Gazetta Medica Italiana,* Turin. Vol. 116, n° 1, 1957, pp. 36 à 39.

GARRIGUES J.C. — Un inducteur spécifique de croissance : La Lysine. *Marseille Médical,* n° 2, 1958.

BESOINS MINIMUM D'ENTRETIEN DE L'ADULTE EN BONNE SANTE

Osborne et Mendel ont montré que la lysine est indispensable à la croissance et que le tryptophane seul était nécessaire pour maintenir le poids. Ces auteurs utilisaient la « protéine libre » du lait qu'ils croyaient exemple de lysine. En donnant à des rats des régimes composés de zéine supplémentée avec du tryptophane et cette « protéine libre du lait », les animaux, bien qu'ils présentassent une fonte musculaire, ne perdaient pas de poids et restaient vigoureux. Dès qu'on

ajoutait de la lysine à la ration, les animaux reprenaient leur développement. Ainsi, Osborne et Mendel avaient conclu un peu rapidement, malgré une certaine réserve, que la lysine n'était pas absolument nécessaire à l'entretien.

Avant d'aller plus loin, il faudrait d'abord définir clairement le terme « maintien ou entretien ». En effet, dans l'acception courante, il signifie surtout constance du poids. Ceci reflète assez bien, en effet, la couverture des besoins quantitatifs ou caloriques, mais ne montre pas avec assez de précision la couverture du besoin qualitatif d'azote. Les proportions en graisse, protéines, eau, sels minéraux, etc... peuvent se modifier sans qu'il s'en suive une variation de poids. Ainsi la teneur en azote de l'organisme peut diminuer et se trouver compensée par une augmentation de la teneur en graisse ou en eau. C'est pourquoi le terme « maintien » doit être lié à la constance de la réserve en azote de l'organisme pendant une période suffisamment longue. (Hart, Nelson et Pitz).

Il faut rapporter l'azote des excréta de l'azote des ingesta (balance azotée) pour savoir avec exactitude si l'organisme ne perd pas plus d'azote qu'il n'en reçoit. Un bilan azoté positif signifie qu'il y a rétention d'azote et que l'organisme est en anabolisme protéique. Lorsqu'il est nul, la dépense azotée endogène de Terroine est à peine couverte. Enfin, lorsque le bilan est négatif, les processus de dégradation dépassent ceux de synthèse, l'organisme est en catabolisme et il dépérit.

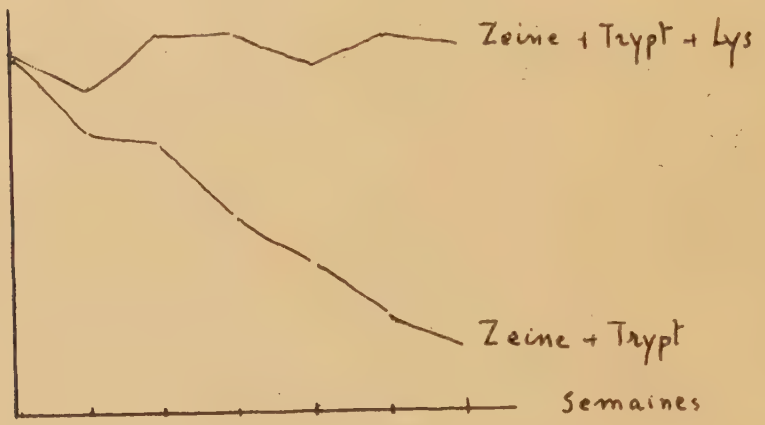
Des expériences basées sur la détermination de la balance azotée chez le rat (Wolff et Carley, 1939) et chez le chien (Rose et Rice, 1939) semblent démontrer qu'une petite quantité de lysine apportée par l'alimentation est indispensable au maintien. Cependant, Burroughs et Mitchell (1940) en employant des mélanges d'acides aminés, selon la méthode de Rose, ont trouvé que l'absence de lysine dans la ration n'entraînait pas un bilan azoté déficitaire bien que très faible. Ils en concluent que cet acide aminé n'est probablement pas absolument indispensable au maintien de l'équilibre azoté chez le rat adulte.

D'autres auteurs, employant des régimes à base de caséine désaminée (destruction de la lysine par un traitement ménagé à NO_2H), semblent démontrer au contraire que la lysine est indispensable au maintien de l'équilibre azoté chez l'homme adulte.

Jusque-là rien de bien certain quant à l'indispensabilité de la lysine dans la ration de maintien. Tout ce qu'on peut dire c'est que les besoins d'entretien doivent être faibles.

Neuberger et Webster (1945) trouvent que toutes les expériences faites jusqu'alors ne sont pas concluantes car,

d'une part, la protéine « libre » du lait employée par Osborne et Mendel contient un peu de lysine ; d'autre part, la caséine désaminée s'est avérée toxique. Ils ont donc réabordé le problème en utilisant des régimes de composition bien connue contenant 15 % de zéine plus du tryptophane et de la lysine à l'état pur, chez des rats mâles adultes. Un lot reçoit le régime complet, un deuxième est privé de lysine.



Les courbes de poids obtenues montrent clairement que les animaux carencés en lysine ne peuvent conserver leur poids ; ils maigrissent. Le pourcentage de perte de poids par semaine est cependant un peu plus faible chez les rats adultes que chez les rats adolescents. Les auteurs ont constaté quelques fois que l'adjonction de lysine entraînait une augmentation de poids même chez les adultes, dépassant les témoins.

Ils ajoutent que les animaux carencés paraissaient en bonne santé après 100 jours de régime. Leur fourrure restait luisante, les muscles étaient parfois un peu diminués de volume, mais surtout leur panicule adipeux sous-cutané s'est trouvé mince par rapport aux témoins. L'examen histologique des différents viscères et du foie en particulier n'aurait pas montré de lésion. Ce fait est en contradiction avec les expériences que nous relaterons à propos de l'incidence du foie gras dans les carences en lysine. Peut-être faut-il l'attribuer au faible pourcentage de graisse du régime.

Pour ces auteurs, 20 mg. de lysine par jour sont nécessaires au rat adulte pour maintenir son poids. En effet, 10 mg. ne suffisent pas à compenser la carence totale, alors que des doses supérieures à 20 mg. conduisent à une augmentation de poids dépassant le poids des témoins.

Rose fixait les besoins de croissance chez le rat à 1 %,

c'est-à-dire 100 mg. par jour. Les besoins d'entretien sont donc cinq fois plus faibles que les besoins de croissance.

	Homme (Rose)	Rat mâle (Nasset)
Lysine	25 mg./kg./jour	3,6 mg/kg./jour

Les besoins du rat sont donc bien plus faibles que ceux de l'homme, c'est ce qui explique en partie les résultats de Burrough et Coll. L'expérience de ces auteurs n'a peut-être pas duré assez longtemps et, de plus, la détermination de la balance azotée n'était pas assez sensible. Notons que la différence des besoins du rat et de l'homme nous amène à être prudents lorsqu'on extropole à l'homme les résultats obtenus sur le rat.

Les besoins minima de l'adulte jeune en bonne santé ont été fixés par Rose en 1955 et la valeur de 0,4 à 0,8 g. par jour de L lysine. Cet apport suffit à maintenir une balance azotée positive, lors d'un régime synthétique par ailleurs équilibré. L'imprécision des chiffres montre qu'un facteur individuel entre en jeu.

Une diète normale, selon les normes admises par la plupart des auteurs, apporte 10 grammes d'azote et 4 grammes de lysine.

Jones, Baumann et Reynolds rapportent que chez la femme recevant un régime semi-synthétique (c'est-à-dire pauvre en protéine et supplémenté avec des acides aminés purs), le besoin minimum se situe aux environs de 0,4 à 0,5 g. par jour. Notons que ces derniers, comme Rose, ont remarqué que l'apport calorique total devait être majoré dans une diète supplémentée, pour conserver le même poids.

Clark et ses Coll. comparent les besoins de l'homme et de la femme dans le maintien de l'équilibre azoté, avec des régimes à base de céréales supplémentés avec de l'azote assimilable indifférencié et de la lysine. Ils ne notent pas de différence entre les deux sexes. Pour tous deux l'équilibre est atteint avec 500 à 900 mmg. de lysine par jour.

Pour conclure, disons que les besoins minimum d'entretien sont faibles et que la possibilité d'une carence, même relative, est peu vraisemblable dans des conditions normales. En effet, Block et Bolling ont calculé que le régime de l'Américain moyen contient 5,2 grammes de lysine et celui du plus pauvre en apportait encore 4 grammes. Le besoin minimum est donc largement dépassé.

BESOINS OPTIMUM D'ENTRETIEN

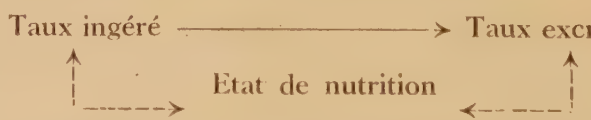
Nous avons étudié dans le chapitre précédent le besoin minimum de lysine nécessaire à l'adulte. Il va sans dire que les chiffres que nous avons cités ont des visées purement théoriques. En effet, un adulte normal recevant les quantités fixées par ROSE pour la lysine comme pour tout autre acide aminé essentiel, ne pourrait maintenir longtemps son équilibre biologique et finirait par développer un syndrome de carence à plus ou moins brève échéance. Il serait donc intéressant, sur le plan pratique, de définir le taux le plus avantageux pour l'homme en fonction de son état physiologique. Nous situons donc maintenant le problème des besoins sur le plan de l'efficience.

Parlant du problème de la détermination du besoin azoté optimum, ATWATER disait, en 1899 : « La réponse à cette question ne doit pas être pensée simplement en études de bilans reposant sur les ingesta et les excreta, mais aussi en observation d'efficience physique et mentale et en niveau de santé ».

Pour illustrer cette idée, il n'est qu'à rappeler l'expérience fameuse du Minnessota conduite par KEYS et Coll. Les sujets (adultes jeunes en bonne santé) recevant une ration de 45 grammes de protides par jour, rééquilibrèrent leur bilan après une longue phase catabolique, puis apparurent de profonds désordres tant métaboliques et physiologiques que psychologiques.

Il ne faut donc pas voir les besoins d'entretien sous un angle restrictif ; il vaut mieux se référer à ce que consomment les sujets normaux en bonne santé, faisant preuve par ailleurs d'une activité physique convenable.

TREMOLIÈRES et JACQUOT proposent de relier les termes du bilan (ingesta d'une part et excréta d'autre part), à l'état général selon un système à trois dimensions.



Ce point de vue des nutritionnistes exprime bien que l'état métabolique actuel d'un sujet influe sur ses besoins, et règle en outre ses dépenses en fonction de cet état. On pourrait presque considérer l'organisme comme un machine cybernétique, autorégulée, réglant son état physiologique en fonction de ce que la nature lui offre. Si l'homme se comportait réellement comme une machine, le problème des nutri-

tionnistes serait résolu, puisque chaque sujet s'adapterait spontanément à ses ingesta. Mais l'homme est obligé de lutter pour arracher sa pitance à une nature parfois avare. Sa volonté et ses instincts lui commandent d'agir, de créer, de se dépenser. Il dépasse souvent ses possibilités physiques, son organisme obéit jusqu'au moment où il est lui-même dépassé. Alors, il se détériore et c'est la réduction de son activité, la maladie, la senescence précoce et accélérée.

De ces conceptions générales, il convient de dégager des vues pratiques et réelles. L'Homme doit recevoir un régime approprié pour faire face aux dépenses qu'entraînent ses activités de production, de reproduction, de lactation, etc... Il faut penser aussi aux besoins de réparation du sujet qui doit faire face aux frais qu'imposent une maladie, une blessure, une opération chirurgicale.

Dans le problème qui nous occupe, il est difficile de déterminer avec précision les besoins optimum d'un sujet adulte même moyen. De trop nombreux facteurs entrent en jeu : facteur individuel, racial, climatique, facteurs d'habitudes alimentaires, d'environnements, etc... Quoiqu'il en soit, la carence relative d'un acide aminé indispensable comme la lysine, devient possible, même sous nos climats, à plus forte raison dans les populations sous-développées qui se nourrissent surtout de céréales ou d'autres protéines végétales, de faible valeur biologique.

Voici quelques exemples concrets pour illustrer ce développement.

Les enfants du Congo belge recevant une ration à base de manioc et d'autres céréales, de valeur nutritive médiocre, sont chétifs, sensibles à la maladie, peu enclins au travail (Pales).

Les populations côtières de Guinée qui disposent de poissons, crustacés, résistent mieux à la malaria que les populations de l'intérieur (Pales).

Les indigènes de l'île de Java, dont la ration était surtout composée de céréales et d'autres végétaux, pauvre en viande, s'étiolaient jusqu'au jour où le Gouvernement de Batavia a instauré une politique alimentaire qui a doublé la population en deux générations et accru sa capacité de travail.

Il faut tout de même faire quelques réserves quant à l'incidence d'une bonne alimentation sur le taux de natalité, car suivant un dicton populaire : la table du pauvre est maigre mais le lit de la misère est fécond. Les exemples accréditant ce jugement sont nombreux.

REFERENCES

ATWATER W. O. — *Agric. Exp. Sta.* XII[e] An. Report, 1899.

BLOCK R. J., BOLLING. — The amino acid composition of proteins and foods. *Springfield* 61 - 1945.

CLARK H. E., MERTZ E. T., KWANG E. H., HOWE J. M., DELONG D. C. — The lysine requirements of men and women. - *J. Nut.* 1956, n° 62, pp. 71 - 82.

JONES E. M., BAUMANN, M. REYNOLDS. — Nitrogen balance of women maintened on various levels of lysine. - *J. N.* 1956, n° 60, pp. 549 à 562.

KEYS A., BROZEK J., HEINSCHEL A. — Human stavation. - 2 Vol. Mineapolis 1950. - Univers. Minessotta.

NASSET E. S. — *J. Nutrition,* 1957, n° 61, p. 555.

NEUBERGER, WEBSTER (1945). — The lysine requirements of the adult rat. *Biochel. J.* n° 39, 1943, pp. 200 à 202.

PALES L. — *Sem. Hôp.* 1952, n° 28, p. 706.

ROSE W. C. et RICE E. E. — *Science* 90, p. 186 (1939).

ROSE W. C., BORMAN A., COON M. J., LAMBERT G. F. (1955). — The amino acid requirement of man, the lysine requirement. - *J. Biol. Chem.* 214, pp. 579 à 587.

TERROINE E. F. — Le métabolisme de l'azote. Vol. 1, Paris 1933, *Presse Universit. Edit.*

TREMOLIERES J. et JACQUOT R. — *Encycl. Médic. Chirurg.* 1957 ,10.503 C - 10 - 1.10.

CHAPITRE V

Détérioration de la Lysine dans la préparation des aliments

Lorsque les protéines sont traitées par la chaleur, elles subissent des modifications complexes altérant leur valeur nutritive. Un des premier travaux mettant en évidence la baisse de l'efficacité protéique des aliments au cours de la cuisson, émane de Mac Collum et Coll. (1939).

Lorsqu'on chauffe du blanc d'œuf, par exemple, les protéines qui le constituent deviennent brusquement insolubles : elles coagulent. Les propriétés physiques des protéines qui étaient en suspension se sont modifiées de façon irréversible, on dit qu'elles ont été dénaturées. Il s'est constitué des liens nouveaux entre les fonctions libres des acides aminés, de sorte que la protéine a perdu les caractéristiques initiales qui lui avaient été données sous l'influence de la vie. Elle est devenue étrangère au processus qui lui a donné naissance. (C'est ainsi que certains auteurs pensent que le vieillissement de l'être vivant serait lié à une dénaturation lente des protéines de son protoplasme).

La dénaturation des protéines alimentaires lors de la cuisson modifie leur comportement vis-à-vis des enzymes digestifs. Ainsi, il est bien connu que le coefficient d'utilisation digestive du blanc d'œuf cuit est bien diminué par rapport au blanc d'œuf cru, dont le rendement digestif voisine de 100 % dans les conditions idéales. Il existe des degrés dans l'intensité de la dénaturation. Lorsque la dénaturation est légère, ce qui a lieu lorsque le chauffage est effectué à température peu élevée, pendant moins de 20 minutes, dans ces conditions la dénaturation de la protéine n'empêche pas l'hydrolyse enzymatique, et les acides aminés sont libérés de façon normale. Par contre, lorsque la dénaturation est plus poussée, dans des conditions dépendant du degré de la température, de la durée de l'action de la chaleur, et de l'humidité du milieu, il se produit des liens solides entre certains acides aminés empêchant l'action enzymatique et par là l'absorption intestinale.

Ainsi, dans la fabrication de la poudre de lait, par dessiccation sur rouleaux, on a mis en évidence l'inactivation partielle du tryptophane et surtout de la lysine (Mauron).

La spoliation de la valeur nutritive des protéines végétales sous l'influence d'une chaleur excessive est un fait qui a été reconnu pour la première fois par les éleveurs. Ce n'est pas seulement la structure de la protéine qui est intéressée dans le phénomène de la dénaturation, mais les acides aminés eux-mêmes.

Les modifications de la configuration spatiale des chaînes peptidiques qui constituent la protéine entraînent une résistance à l'attaque enzymatique, et les acides aminés sont libérés tardivement. Dans ces conditions, on conçoit facilement une majoration des pertes dans les fécés. En outre, il s'est constitué certains liens réfractaires à l'action de la trypsine. Deux réactions entraînent l'impossibilité d'utilisation de la lysine :

1° - C'est la formation d'une liaison entre le groupe $NH_2\varepsilon$ de la lysine et la fonction acide terminale des diacides comme l'acide glutamique. La trypsine est incapable de briser cette liaison peptidique atypique. Seule l'hydrolyse acide est capable de la réduire et de rendre la lysine disponible pour le Leuconostoc (Block).

2° - Le groupe $NH_2\varepsilon$ de la lysine et la fonction aldéhydique des sucres réducteurs réagissent en formant une base de Schiff par déshydratation, conduisant à une aldosylamine. La réaction peut se poursuivre et après polymérisation on aboutit à des composés bruns et des mélanoïdines.

Cette dernière réaction peut se produire entre tous les acides aminés et les sucres réducteurs, elle est lente à froid et rapide à chaud : C'est la réaction de Maillard

Le groupe $NH_2\varepsilon$ de la lysine est particulièrement sensible à cette réaction. Dès que la base de Schiff est constituée, elle subit un remaniement intra-molléculaire, il devient alors impossible de récupérer la lysine initiale, même par hydrolyse acide.

Dans le lait, par exemple, la lysine réagit avec le lactose à chaud. Lorsqu'on traite le lait par les procédés industriels, une certaine quantité de lysine est détruite. Mauron distingue :

— la lysine détruite, qui n'est plus récupérée par hydrolyse acide *in vitro* ;
— la lysine indisponible, qui n'est plus récupérée par hydrolyse enzymatique, même après incubation prolongée en présence de pancréatine *in vitro* ;
— la lysine détériorée qui est la somme des deux précédentes ;
— la lysine disponible, qui est la différence entre la lysine totale du lait frais et celle qui est détériorée.

La disponibilité de la lysine dans le lait

	Destruction	Blocage	Détério-ration	Dispo-nibilité
Lait frais	0	0	0	100
Lait bouilli	0	5	5	95
Lait « broullard » I ...	3,6	— 3,4	0,2	99 8
Lait « brouillard » II ..	3,6	0	3,6	96,4
Lait condensé sucré ...	4,8	— 1,6	3,2	96,8
Lait « évaporé »	8,4	11,2	19,6	80,4
Lait « rouleaux » II ...	13,2	20,0	33,2	66,8
Lait « rouleaux » III ..	14,6	20,0	34,6	65,4
Lait « rouleaux » VI ..	26,6	45,8	72,4	27,6

(d'après Mauron)

On a trouvé une corrélation parfaite entre le degré d'indisponibilité de la lysine et l'efficacité protéique du lait chauffé chez le rat. La détérioration de la lysine dans les poudres de lait « rouleaux » mesurée par le procédé de digestion *in vitro* va de 18,3 à 72,4 %. La diminution de l'efficacité protéique de ces poudres de lait va de 2,8 à 82,4 %. Il est possible de rehausser ces poudres de lait au niveau d'efficacité du lait frais, par la supplémentation.

En outre, si certains produits intermédiaires de la complexe réaction de Maillard sont absorbés, il est possible qu'ils aient un effet toxique. Actuellement, Mauron et Bujard poursuivent, dans une étude histologique, les effets de la détérioration de la lysine au niveau des tissus de l'animal.

Protéines végétales

La plupart des protéines végétales sont naturellement déficientes en lysine, leur chauffage excessif peut donc être particulièrement néfaste. Cependant, le chauffage modéré est au contraire bénéfique, il augmente le coefficient d'utilisation digestive en facilitant l'attaque enzymatique. Exemple :

	Soja cru	Convenbalement chauffé	Surchauffé
Lysine	23	32	9
Arginine	25	81	39
Tryptophane ..	22	60	43

Libération des acides aminés de la protéine du soja par la pancréatine *in vitro* (5 jours) d'après Jacquot, Mattet, Fridenson.

Le chauffage modéré des protéines végétales facilite donc leur utilisation digestive. On sait actuellement qu'il existe des facteurs antinutritionnels thermolabiles encore peu connus mais dont l'existence est certaine. Ces facteurs, découverts dans le soja, sont probablement très répandus dans la nature :

— le facteur d'inhibition trypsique (MELNICK et OSER),

— l'hémaglutinine, provoquant une lyse des globules rouges (LIENER), limitant l'efficacité protéique du soja dans l'alimentation du bétail.

L'inactivation de la lysine dans la protéine du soja traitée par la chaleur a été étudiée par plusieurs auteurs.

Lorsque le soja est chauffé à l'autoclave à haute température ou à plus faible température, pendant un temps plus long, la disponibilité de la lysine s'en trouve réduite. Les deux types d'inactivation que nous avons vus se produisent : La protéine du soja, chauffé à l'autoclave à 130 degrés pendant 60 minutes, il ne reste plus que 3 % de lysine utilisable après digestion enzymatique *in vitro* (EVANS et MC GINNIS). Chauffée à l'autoclave, pendant 4 heures, à moins de 100 degrés, 60 % de la lysine contenue dans la protéine, ou celle qu'on a pu ajouter artificiellement, est détruite. Dans ces conditions, 20 % de la lysine ajoutée n'est plus libérée par la digestion enzymatique *in vitro,* mais seulement par l'hydrolyse acide.

La réaction de MAILLARD avec les hydrates de carbone qui se trouvent dans le milieu est donc une cause importante de destruction. Pour EVANS et BUTIS, la chaleur sèche serait moins néfaste que l'autoclave à même température et pendant le même temps.

Pour les protéines des céréales, dont la lysine constitue le facteur limitant dans l'alimentation, voici les altérations qu'entraînent certaines préparations :

PRODUIT	LYSINE (%)	PERTE ENTRAINÉE PAR LA PRÉPARATION :
Blé : — entier	2,7	0
— farine	1,9	30
— expansé*	0,9	66
Maïs : — entier	2,0	
— grillé	1,0	50
Riz : — entier	3,2	
— expansé*	1,4	56
Avoine : — entière	3,3	
— expansée*	2,2	33

* Cuisson sous pression à 200 degrés, détente brusque pour provoquer l'expansion des graines et séchage jusqu'à une teneur en eau de 25 %.

La cuisson du pain entraîne une destruction de la lysine de 15 % environ. Rosenberg et Rohdenburg ont étudié l'effet de la cuisson sur le pain « fortifié » par complément de 0,5 % de D.L. lysine HCl ou 0,25 % de L. Lysine HCl.

Avec la D L lysine, la perte de la forme L biologiquement active s'élève à 11 % comme dans le pain non supplémenté.

Avec la L lysine, la destruction est plus importante, allant jusqu'à 32 %.

Lorsqu'on grille les tranches de pain, pour faire des toasts, on réduit encore la disponibilité de la lysine d'au moins 10 %.

Protéines animales

Les protéines animales, nous voulons parler ici des viandes, n'échappent pas au processus de destruction de la lysine lorsqu'on les chauffe. La valeur nutritive de la caséine est abaissée par le chauffage. On peut lui restaurer la valeur de la caséine brute par la supplémentation (Greaves et Coll.). La valeur biologique du foie de bœuf chauffé a été l'objet d'observations similaires. Les produits d'hydrolyse acide du foie cuit complémentés avec du tryptophane permettent chez le rat une croissance comparable à celle obtenue avec le foie cru (Seegers et Matill). Nous renvoyons le lecteur au chapitre de l'utilisation digestive des protéines (travail de Schweigert et Guthneck).

Pour nous résumer :

Le chauffage des protéines alimentaires entraîne la lysine dans un complexe qui la rend inassimilable et peut-être toxique. La complexation est proportionnelle au degré de température et à la durée du chauffage. La réaction de Maillard est due à la présence de sucres réducteurs dans le milieu, elle est favorisée par la chaleur et la déshydratation.

Ce phénomène peut avoir un retentissement en pratique diététique. Comme il aggrave la déficience naturelle en lysine des protéines végétales, il donne d'autant plus de poids à l'intérêt de la supplémentation.

REFERENCES

BLOCK R.J., CANNON P.R., WISSLER R.W., STRAUBE R.L., FRAZIER L.E. et WOOLRIDGE R.L. — The effects of baking and toasting on the nutritional value of proteins. - *Arch. Biochem.* (1946), 10, pp. 295 à 301.

EVANS R.J., BATTS. — *J. Bio. Chem.* 175, pp. 15-20 (1948).

GOTTSCHOLK et PARTRIDGE. — Interactions between simple sugars and amino acids. *Proceed. of Biochem. Society* (1950).

GRISWOLD R. M. (1950). — Effect of heat on the nutritive value of protein. - *J. Am. Dietetic Assoc.* n° 27, p. 85.

GREAVES, MORGAN. — *J. Of. Nut.* n° 16, p. 115 (1958).

GUPTA, DAKBOURY, HARPER, ELVEHJEM. — *J. Of. Nut.* n° 64 (1958).

JACQUOT R., MATTET J., FRIDENSON O. — Influence de traitements thermiques industriels sur la valeur protidique des aliments. - *Ann. Nut. Alim.* (1947), n° 1, pp. 157-213.

LIENER J. E .— Effect of heat on plant proteins. - Processed plant proteins foodstuffs — ed ALTSCHULL — New-York, 1958, pp. 79-129.

LIENER J. E., ROSE J. E. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* n° 83, p. 539 (1953).

MAILLARD L. C. — Action des acides aminés sur les sucres, formation des mélanoïdines par voie méthodique. - *C. R. Acad. Sc.* (1912), n° 154, pp. 66 à 68.

MAURON J., MOTTU, BUJARD E. et EGLI R. H. — *Arch. Biochem. Biophys.* n° 59, p. 433 (1955).

MAURON J. — *Rev. Internat. Vitaminol* n° 27, p. 85 (1956).

MAURON et MOTTU. — *Arch. Biochem. Biophys.* n° 77, p. 312 (1958).

MAURON J. — *J. Médecine et Hygiène,* p. 359, n° 434 (30 Juin 1959).

Mc COLLUM et Coll. — *The newer knowledge of Nut. New-York,* n° 134 (1939).

Mc GINNIS, EVANS. — *J. Nutrit.* 34 - p. 725 (1947).
et 35 - p. 477 (1948).

MELNICK D., OSER B. L., WEISS S. — *Science,* n° 105, p. 326 (1946).

RICE E. E. et BENK J. F. — « The effects of heat upon the nutritive value of protein ». - *Adv. Food Research* 1953, n° IV, pp. 233-279.

ROSENBERG H. R. et ROHDENBERG E. L. — The fortification of bread with lysine. The loss of lysine during baking. *J. Of. Nut.* (1951), n° 45, pp. 593-598.

SEEGERS, MATTIL. — *J. B. C.* n° 100, p. 551 (1935).

CHAPITRE VI

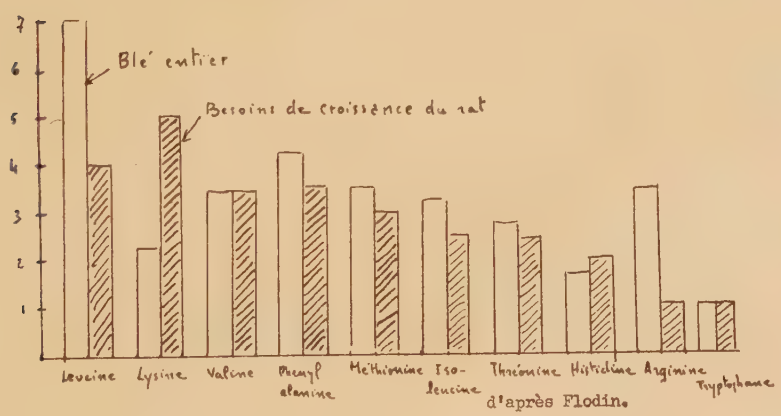
Supplémentation

Généralités :

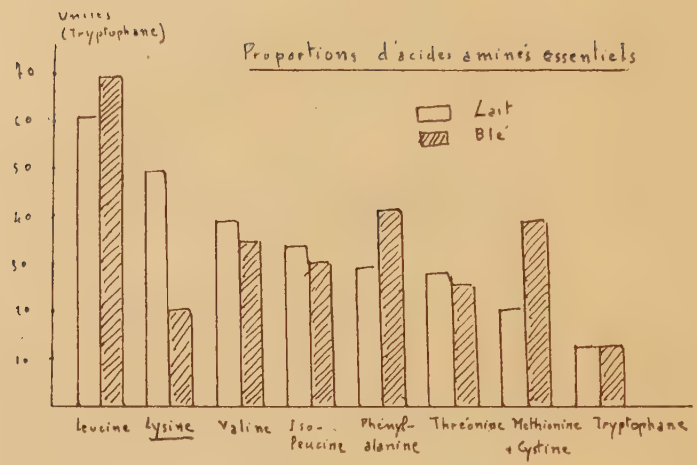
« L'opération de la supplémentation consiste dans la correction des déséquilibres par défaut des protéines naturelles, et surtout des protéines végétales, par l'addition de facteurs sélectifs, dans des proportions correspondant strictement aux besoins ». Telle est la définition que proposent JACQUOT et VIGNERON.

Par cette opération, on peut valoriser n'importe quel régime déficient en lui ajoutant le ou les facteurs qui lui manquent. Le facteur qui manque ou qui existe en trop faible quantité par rapport aux exigences des besoins s'appelle facteur limitant.

Considérons, par exemple, l'aminogramme des protéines du blé entier par rapport aux besoins de croissance du rat.



On remarque un excès de leucine et d'arginine et une déficience en lysine. Si l'on comparaît les proportions respectives en acides aminés essentiels qui existent dans le lait et le blé entier, on verrait également une déficience très nette en lysine de ce dernier. La lysine est le facteur limitant de toutes les céréales consommées par l'homme. (MITCHELL et BLOCK).



Etant donné que la base de l'alimentation de plus de la moitié de la population mondiale est constituée de céréales, ou de protéines végétales (tubercules et légumineuses) de faible valeur biologique, le déficit mondial se trouve encore aggravé par la destruction partielle de la lysine dans la préparation des aliments. On est donc en droit de penser qu'une supplémentation réalisée sur une grande échelle pourrait rendre les plus grands services, surtout chez les populations sous-développées.

Voici des chiffres démonstratifs cités par MAURON, de Genève :

45 % environ de la population du globe est constituée par des jeunes de 0 à 20 ans. Si l'on ajoute les adultes déficients (malades, convalescents) qui ont des besoins protéiques accrus pour effectuer leurs réparations tissulaires, on peut dire que pour 50 % de la population, les besoins s'élèvent à 5 unités de lysine par jour. Pour l'autre moitié (sans considérer les besoins particuliers du vieillard) 3,2 unités seraient suffisantes. En moyenne, il faudrait donc allouer 4 unités de lysine à l'ensemble de la population. Voici les correspondances entre unités tryptophane et pourcentage de lysine existant dans les protéines des céréales.

CÉRÉALES	LYSINE (%)	TRYTOPHANE (%)	LYSINE en unités TRYPTOPHANE
Blé	2,7	1,2	2,2
Avoine, seigle et orge ..	3,0	1,3	2,3
Maïs	2,3	0,6	1,7
Millet et sorgho	1,7	1,0	1,7
Riz	3,2	1,3	2,6
Moyenne	2,6	1,1	2,1

Les 4 unités requises, selon MAURON, sont assurées dans une ration protéique composée de 65 parties de protéines animales pour 35 parties de protéines de céréales. La production mondiale de protéines de céréales s'élève à 61.000.000 de tonnes, 15.000.000 sont absorbées par le bétail, le reste est consommé par l'homme. On estime à 21.000.000 de tonnes la consommation annuelle de protéines animales. Si ce dernier chiffre est exact, un régime composé de 65 % de viande ne peut élever à un niveau biologique acceptable que 11.000.000 de tonnes de céréales. Il reste donc 35.000.000 de tonnes de protéines de céréales contenant 2,6 % de lysine (2,1 unités tryptophane) auxquelles il faudrait ajouter 2,3 % de lysine pour atteindre les 4 unités nécessaires. Dans ces conditions, le déficit annuel global en lysine s'élève au bas mot à 805.000 tonnes.

Les 4 unités de lysine estimées suffisantes par MAURON sont considérées un peu faibles pour d'autres auteurs (ALBANÈSE). Les 800.000 tonnes manquantes sont donc un minimum !

CHAPITRE VII

La supplémentation chez le jeune au cours de la croissance

Nous n'étudierons pas spécialement l'efficacité de la supplémentation en lysine sur le taux de croissance. C'est un fait reconnu par tous, il est hors de notre propos.

La notion d'apport optimum, sujet de controverse, mérite cependant quelques explications. En effet, il est une notion classique suivant laquelle la supplémentation peut conduire à un déséquilibre par excès lorsqu'elle dépasse les besoins.

Voici deux exemples :

Supplémentation du gluten du blé

Régime	Gain de poids journalier en g.	Gain de poids par gramme de protides ingérés	Indice de consommation
Régime de base (gluten)	0,21	0,38	27,8
Id. + 1,4 % DL. lysine	1,68	1,68	5,0
Id. + 5,7 % DL. lysine	0,88	1,13	7,4

(d'après Rerat)

La diminution de l'indice de consommation montre la valorisation du gluten par la supplémentation. On voit que pour une supplémentation en excès de 5,7 % de lysine, l'indice de consommation augmente alors que le gain de poids est moins important.

Supplémentation du riz

Le riz est déficient à la fois en lysine et en thréonine. La supplémentation ne peut donc le valoriser convenablement que par l'adjonction de ces deux acides aminés, comme l'ont bien montré les travaux de Harper.

Régime de base	Supplément	Gain de poids du rat (en g./semaine)	Lipides hépatiques (en % du poids sec)
89 % de riz	0	8,8	28
89 % de riz	0,2 % L. Lysine 0,24 % DL. Thréonine	24,6	29,1
89 % de riz	0,4 % L. Lysine 0,5 % DL. Thréonine	21,8	15,2
87 % de riz	0,2 % L. Lysine 0,24 % DL. Thréonine	20,3	29,9
87 % de riz	0,4 % L. Lysine 0,5 % DL. Thréonine	16,6	12,9

(d'après Harper et Coll.)

Nous voyons, d'une part, d'après ces résultats, qu'une supplémentation trop importante ralentit la croissance : on dit qu'il y a inhibition par excès. D'autre part, le ralentissement de la croissance s'accompagne d'une diminution des lipides hépatiques. On peut en inférer que les besoins exigés dans la prévention du foie gras sont supérieurs aux besoins de croissance. A notre avis, il serait intéressant de discuter les relations de cause à effet qui peuvent exister entre la croissance et le foie gras. D'aucuns pensent qu'une croissance normale s'accompagne d'une accumulation des lipides dans le foie. Ce phénomène est curieux. Notre conception est peut-être entachée de finalisme, mais il est logique de penser qu'un organisme qui se développe dans de bonnes conditions physiologiques, doit présenter un foie sain. On peut donc se demander si dans le but d'obtenir une croissance maximum, on ne risque pas d'altérer la cellule hépatique en la surchargeant en lipides. Le terme « d'inhibition par excès » nous semble, dans ce cas, inadéquat, puisqu'une supplémentation dépassant les besoins théoriques conduit à une croissance plus lente peut-être, mais aussi à un foie normal.

Harris et Burress, dans un travail récent, ont bien montré qu'une supplémentation excédentaire n'entraînait aucun effet nuisible chez le rat en croissance. Lorsque le régime alloué au jeune rat est constitué de 15 % de protéines de céréales, il faut 7,9 g. de lysine pour 100 g. pour amener l'efficacité protéique de la céréale à une valeur biologique à peu près semblable à celle de l'albumine d'œuf. Dans ce cas, la croissance obtenue par ces deux régimes est à peu près

semblable et les lipides du foie sont à un taux normal. C'est le pourcentage en protéines de la ration qui influe sur la croissance et les lipides du foie dans un sens favorable.

Lorsque les jeunes animaux reçoivent cinq à huit fois plus de lysine qu'il n'est nécessaire, ils mangent légèrement moins et l'efficacité protéique de la ration est plus basse, bien que la composition de la carcasse et du foie reste la même. Il semble donc que l'excès de lysine ne soit pas utilisé dans la synthèse protéique. En tout cas, aucun effet néfaste ou toxique ne semble résulter d'un apport trop élevé. Ceci est en accord avec ce que pense RAUEN, à savoir que la lysine est parmi tous les acides aminés essentiels, le seul dont l'apport excédentaire n'exerce pas d'effets antimétaboliques sur les autres acides aminés.

Nous croyons donc pouvoir conclure que même si la supplémentation dépasse les besoins théoriques, il ne peut en résulter rien de facheux.

REFERENCES

FLODIN N. W. — The philosophy of amino acid fortification of foods - cereal Science Today. - *American Association of cereal chimists* - 1956, n° 1, p. 165.

HARRIS R. S., BURRESS D. A. — Effect of Level of protein feeding upon nutritional value of lysine fortified gread flour. *J. Nutrition* 1959, n° 67, pp. 549 à 567.

HARPER A. E., WINJE M. E., BENTON D. A., ELVEHJEM C. A. — *J. Nutrition* 1955, n° 56, p. 187.

MAURON J. — *Journal de Médecine et Hygiène,* p. 360, n° 434, 1959, Lausanne.

MITCHELL M. H., BLOCK R. J. - *J. Biol. Chem.* 1946, n° 163, p. 599.

RAUEN H. M. — 1956 — *Biochemisches Tachenbuch,* p. 1.094 — *Springer-Verlag,* Berlin.

RERAT A. — *Arch. Sc. Physiol.* - 1957, n° 11, p. 37.

CHAPITRE VIII

Supplémentation du régime de l'adulte convalescent

Un adulte convalescent de maladie ou d'opération chirurgicale a des besoins accrus pour effectuer ses réparations tissulaires. L'intérêt de lui fournir un régime riche au point de vue calorique et qualitatif est un dogme bien établi.

Si l'ancienne Société des Nations recommandait de fournir à l'adulte en bonne santé un gramme de protide par kilog. et par jour, ce qui fait 70 g. de protide pour un adulte moyen, les nutritionnistes ont remarqué qu'en réalité les habitants les plus efficients des pays « développés » consommaient des quantités plus importantes. C'est ainsi que Trémolières préconise l'allocation de 100 g. de protides digestibles (moitié animal, moitié végétal) chez un homme sédentaire. Il faudrait donc fournir à l'adulte malade des quantités plus importantes.

Comme nous l'avons vu, dans le chapitre des besoins de l'adulte, la valeur des ingesta est fonction de l'état physiologique du sujet. En outre, peuvent intervenir l'inappétence, les goûts du sujet, la médiocrité de ses possibilités digestives, limitant ainsi les quantités de protéines ingérées et leur absorption, à un moment où les besoins sont justement au maximum. Le problème qui se pose aux diététiciens est donc difficile à résoudre.

Albanèse et ses coll., déterminant la balance azotée de 39 convalescents notent, chez la moitié d'entre eux, un bilan azoté déficitaire malgré l'ingestion journalière de 98 g. de protéines.

La ration protéique est composée en moyenne :

Lait et produits laitiers	25 %
Œufs	9 %
Viandes	26 %
Légumes et céréales	40 %

Le rapport L/T se situe entre 4,0 et 4,5.

Chez ces adultes convalescents, la balance azotée est donc déficitaire avec un régime qui serait suffisant pour un adulte en bonne santé (2).

Pour les raisons que nous avons indiquées plus haut, le malade a des difficultés à assimiler une quantité suffisante de protéines alimentaires. Le plus souvent, il absorbe moins de 1,5 g. de protéines par kilog. et par jour et moins de 30 % de viande dans le total des protéines de la ration.

ALBANÈSE et ses Coll. ont administré à leurs malades un supplément de 600 à 900 mg. de L lysine HCl. sous forme de comprimés dosés à 300 mmg. Ils ont constaté dans ces conditions, la plupart du temps, une positivation du bilan azoté.

Dans les cas où la supplémentation s'est avérée sans effet, il s'agissait de malades ayant un comportement alimentaire bizarre, qui s'écartait de la moyenne. Une supplémentation plus importante ne donne pas de résultat. Les auteurs en concluent que dans ces cas, il faut incriminer un facteur limitant autre que la lysine.

Ils constatent également dans certains cas, une amélioration de la balance azotée après la période de traitement. Ils l'attribuent à une réponse métabolique retardée, un peu comparable à un phénomène de rebound thérapeutique.

Quoiqu'il en soit, la positivation du bilan azoté sous l'influence de la supplémentation, très nette dans la moitié des cas, est un fait tangible, irréfutable. En outre, l'amélioration de l'appétit du malade qui se traduit objectivement par une augmentation de l'apport calorique est un fait intéressant et exploitable chez les anorexiques.

La majoration de cet apport calorique induite par la supplémentation en acides aminés libres est un fait bien connu. Il est donc possible que ce soit l'augmentation de la ration qui joue le principal rôle dans l'amélioration du bilan azoté.

L'augmentation de la ration étant une conséquence de la reprise de l'appétit, on peut considérer que cette amélioration de l'appétit témoigne de la rééquilibration de l'état nutritionnel.

Par conséquent, l'amélioration de l'appétit sous l'influence d'une supplémentation en nutriements essentiels, et dans le cas particulier en lysine, doit être considéré comme un critère physiologique d'efficacité.

REFERENCES

1. - ALBANESE A. A., HIGGONS, ORTO L. A., ZAVATTARO B. S. — Protein and amino acid needs of the aged in health and convalescence. *Geriatrics,* 1957, pp. 465 à 475.
2. - Malnutrition during convalescence — Prepared under direction of the Committee on convalescence and reabilitation of the National Research Council. - *War Med.* n° 6, pp. 1 à 9 (1944).
3. - ALBANESE A. A., ORTO L. — Human utilisation of L. Lysin. - *Fed. Proc.* n° 14, p. 171 (1955).

CHAPITRE IX

Supplémentation du régime du vieillard

La gérontologie est une science à l'essor de laquelle nous assistons actuellement. Son but est la connaissance des troubles biologiques qui accompagnent la sénescence, afin de les corriger dans une certaine mesure et de prévenir les maladies qui en résultent. Il ne s'agit donc pas d'éviter le vieillissement fatal ni de promouvoir un rajeunissement illusoire. Pour le moment, il faut se contenter d'essayer de vieillir dans des conditions physiologiques acceptables.

Une alimentation adaptée aux besoins du vieillard est l'objectif que se propose actuellement de nombreux chercheurs dont Bourlière en France, Albanèse en Amérique.

L'état de nutrition du vieillard est en effet affectée par de nombreux facteurs : facteurs digestifs, économiques, psychologiques, pour ne citer que les principaux.

1° - Facteurs digestifs : Ce sont les défectuosités dentaires altérant la mastication et obligeant le vieillard à consommer des aliments tendres ou semi-liquides. Ce sont les modifications des sécrétions digestives : diminution de l'abondance et de l'activité enzymatique du suc gastrique avec atrophie de la muqueuse de l'estomac. Diminution de l'activité protéolytique des sécrétions pascréatiques, alors que l'activité amyolytique et lipolytique est assez bien respectée. Au niveau de l'intestin, diminution de l'absorption. L'ingestion de 7,5 g. d'acide aminé élève l'aminoacidémie de 2 mmg. chez l'adulte normal, il en faut le double chez le vieillard pour obtenir une élévation analogue (Wild, Reymond, Vanotti).

2° - Facteurs économiques : Le vieillard est le plus souvent un économiquement faible. Il prend d'habitude d'acheter les denrées les moins chères.

3° - Facteurs psychologiques : La crainte de « l'urée » ou de « l'attaque » qu'il attribue à une alimentation trop riche en viande contribue encore à déséquilibrer son régime.

Quelques données biologiques de la senescence :

La protidémie et la cholestérolémie ont tendance à baisser chez le sujet âgé. Les albumines diminuent alors que la fraction globuline du plasma augmente. Le taux d'Hb. est également en baisse.

Enfin, c'est l'étude comparative des concentrations plasmatiques des divers acides aminés essentiels chez l'adulte et le vieillard qui nous paraît pleine d'enseignement.

Chiffres en μ g. par cc. de plasma

	Vieillards	Adultes jeunes	Différence
Hommes :			
Valine	25	30,3	— 5,3
Tryptophane	10,3	11,7	— 1,4
Histidine	15,5	13,8	+ 1,7
Tyrosine	11,9	14,6	— 2,7
Thréonine	16,3	17,2	+ 0,9
Lysine	*22,6*	*29,4*	*— 6,8*
Leucine	16,0	20,6	— 4,6
Isoleucine	11,1	14,9	— 3,8
Glycine	14,5	11,0	+ 3,5
Femmes :			
Valine	24,4	27,8	— 3,4
Tryptophane	9,1	11,8	— 2,7
Histidine	16,1	13,2	+ 2,9
Tyrosine	12,7	13,3	— 0,6
Lysine	*21,0*	*28,4*	*— 7,4*
Leucine	16,3	17,6	— 1,3
Isoleucine	10,1	12,3	— 2,2
Glycine	15,3	12,6	+ 2,7

(d'après Hofstatter, Ackermann, Kountz)

On remarque une diminution très nette de la concentration plasmatique en valine, lysine, leucine et isoleucine. La différence la plus importante apparaît avec la lysine.

Besoins protéiques du vieillard :

Kountz et Coll. estiment que le besoin protéique optimum du vieillard en bonne santé se situe autour de 2 g. par kilog. de poids et par jour, besoins supérieurs à ceux requis chez l'adulte en bonne santé (1 g. par kilog. par jour). 30 % de la ration protéique devrait être constituée de viande.

Cependant, Albanèse (1952) est arrivé à maintenir dans un état clinique satisfaisant 200 femmes âgées de 65 à 94 ans, avec un apport moyen de 0,6 à 0,8 g. de protéine par kilog. et par jour. Son expérience s'étend sur une durée de deux ans (1), ce qui permet d'accorder d'autant plus de crédit aux chiffres annoncés. Cet auteur a recherché les effets de la qualité protéique et de l'apport calorique total qui pourrait induire une nutrition optimale. Il s'est aperçu que parmi les aliments proposés aux vieillards, lorsque leur choix se porte avec prédilection sur la viande, on observe cliniquement les meilleurs états de nutrition. Or, la composition des protéines de la viande se caractérise par leur haute teneur en lysine. Albanèse a alors imaginé de supplémenter la diète du vieillard avec de la L lysine libre, spécialement chez les sujets qui manifestaient un faible goût pour les viandes. Cette expérience princeps qui a suscité le sujet de notre thèse mérite d'être relatée en détail.

Supplémentation en lysine de la diète des vieillards de l'Osborne Home :

Dans cette maison de vieillards, vivent en collectivité 200 femmes choisies en bonne santé âgées de plus de 65 ans. Les conditions matérielles dans lesquelles elles se trouvent sont excellentes. Les menus offrent journellement 2.400 calories par personne (protides : 11 ; sucres : 48 ; graisses : 41).

Pendant une période de six ans, 568 repas servis à 36 femmes de 79 ans furent analysés. L'apport calorique moyen est de 1.775 calories avec les pourcentages suivants : protéines : 13 % ; sucres : 46 % ; graisses : 41 %.

L'apport protéique quotidien était de 59 g. en moyenne dont 23 g. (39 %) de viande. On note que les produits laitiers proposés à ces vieillards étaient assez mal acceptés, alors que les desserts étaient consommés jusqu'à 98 %, ce qui montre bien le goût du vieillard pour les aliments de haute valeur énergétique.

La valeur moyenne du rapport L/T apportée par le régime est de 4,5 environ, alors que les protéines des tissus et les protéines alimentaires les plus efficaces ont un rapport égal à 6.

L'état de nutrition des sujets est estimé par la valeur de la balance azotée, le poids, la protidémie, le taux d'Hb., l'électrophorèse, le cholestérol et le M.B. Ces mesures furent effectuées mensuellement pendant une période de cinq ans chez 20 femmes âgées. Albanèse et ses Coll. furent frappés de la régularité de l'apport calorique et de la stabilité du poids. En outre, une balance azotée apparemment satisfaisante peut être obtenue chez des vieillards de plus de 70 ans avec un

faible apport protéique : 45 g. par jour, autant que calorique : 1.399 ± 62.

Ces auteurs choisirent 20 sujets ayant la volonté de coopérer à l'expérience d'une supplémentation de leur régime à raison de 600 à 900 mmg. de L lysine sous forme de comprimés dosés à 300 mmg., pendant 30 jours ou plus.

Chez 8 sujets, ALBANÈSE constate une positivation nette de la balance azotée. Chez les autres, une amélioration de la nutrition, déterminée par d'autres mesures, dont il ne donne pas les chiffres.

Certains sujets amélioraient l'utilisation de leur ration sans la modifier. D'autres demandaient un apport calorique plus important.

11 sujets n'ont pas présenté de modification de leur balance azotée, parmi ceux-ci 9 avaient une balance spontanément positive à + 2,9 et deux autres : négative à — 1,1. Chez les premiers, ALBANÈSE explique que la supplémentation était inutile puisque la ration était déjà adéquate. Chez les seconds, il doit manquer un nutriement essentiel différent de la lysine.

Critique :

ALBANÈSE a employé la délicate méthode de détermination du bilan azoté pour évaluer l'état de nutrition de ces malades. Il pense que cette méthode est une des plus sensibles et des plus fidèles. Cependant, comme nous l'avons vu auparavant, l'organisme a la faculté de s'adapter à un régime restreint et peut-être déséquilibré dans une certaine mesure. Ainsi, il est possible que la balance azotée soit apparremment normale malgré un apport protéique insuffisant. On peut donc se demander si la faible quantité de protéines qui suffit à conserver les malades d'ALBANÈSE en bon état, avec une balance azotée apparemment convenable, mérite d'être adoptée.

Les méthodes classiques employées en clinique, telles que les mesures du poids, cholestérolémie, taux d'Hb., protidémie, sont sujettes à caution. La protidémie, en particulier, ne semble pas digne de la réputation qu'on lui accorde généralement.

Qui n'a pas vu un cirrhotique avec une protidémie normale ? Lorsqu'elle est très basse, elle peut cependant être prise en considération, mais dans ce cas l'état clinique du sujet est suffisamment évocateur.

En définitive, il faut bien le dire, il n'existe aucun test vraiment valable pour apprécier l'état nutritionnel d'un sujet. Il en existe un, actuellement, qui semble beaucoup promettre, il est encore peu utilisé, c'est le dosage de l'amino acidémie.

Conclusions :

L'étude d'ALBANÈSE est critiquable en certains points. La détermination de la balance azotée est pourtant une méthode qui a fait ses preuves. Le bénéfice de la supplémentation, estimé par l'augmentation de la rétention d'azote, chez l'homme âgé en bonne santé ou le convalescent, est un fait positif et digne d'intérêt.

REFERENCES

ALBANESE A. A., ORTO L., ZAWATERO Z. N. — Protein and amino acids needs of the aged in health and convalescence. *Geriatrics,* n° 12, p. 465 (1957).

BOURLIERE F. — Alimentation et longévité. *Bulletin Scientifique Hygiène Alimentaire,* n° 42 (1954).

HOFFSTATTER, ACKERMANN, KOUNTZ. — The plasma levels of nine free aminoacids in old men et women. *J. Lab. Clin. Med.* 1950, n° 30, pp. 259 à 265.

KOUNTZ W. B., HOFFSTATTER et ACKERMANN P. — *Geriatrics,* 1948, n° 3, p. 171.

Nutrition Reviews (New-York), n° 16 (1959). - The availability of lysine in foods, pp. 344 à 347.

CHAPITRE X

Du rôle de la Lysine dans le renouvellement des protéines du plasma et de l'hémoglobine

A l'état d'entretien, il existe un renouvellement continu des protéines tissulaires ainsi que des protéines circulantes. Ce renouvellement est connu sous le nom de turn-over. Les protéines circulantes ont un turn-over très élevé ; leur taux devrait donc permettre, dans une certaine mesure, d'évaluer les possibilités de synthèse de l'organisme. C'est pourquoi, on a pensé que le taux de la protidémie pouvait rendre compte de l'état nutritionnel.

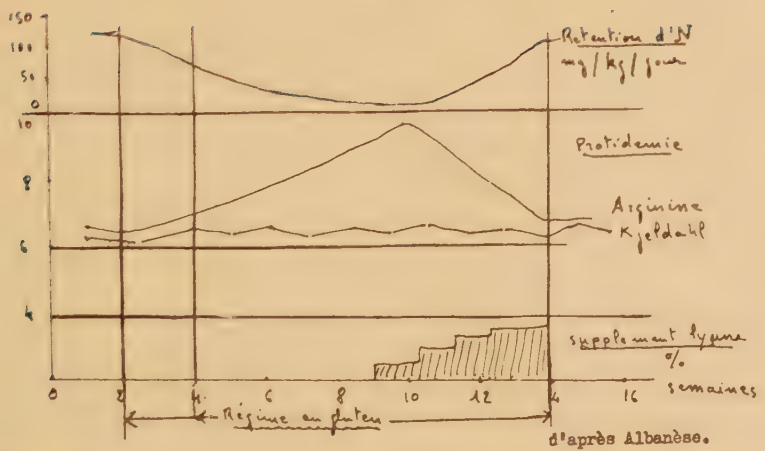
De nombreux auteurs ont étudié chez l'animal l'influence sur la protidémie, de régimes composés de protéines de valeur biologique différente. Ils en arrivent à la conclusion que la protidémie ne reflète pas l'apport protéique de la diète. Alors que la détermination de la balance azotée donnait des résultats en corrélation avec la valeur biologique des protéines ingérées.

La valeur de la balance azotée et la protidémie ne doivent donc pas être situées sur le même plan. La régénération des protéines du plasma et de l'hémoglobine sans doute, semble avoir apparemment de lointains rapports avec l'alimentation.

Albanèse, dans une étude comparative, a déterminé les valeurs de la balance azotée et de la protidémie chez des nourrissons nourris avec une diète à base de gluten du blé. 100 g. de la ration contiennent 150 mmg. de lysine évaluée microbiologiquement. Les résultats de l'expérience sont exprimés dans le graphique :

La rétention d'azote diminue dès que le nourrisson est mis au régime au gluten, alors que la protidémie ainsi que le rapport s/g ne varient pas. Par contre, en évaluant la teneur en arginine des protéines du plasma grâce à la réaction spécifique de Sakaguchi, on voit une élévation progressive de la teneur en cet acide aminé, pendant la durée du régime au gluten.

Lorsqu'on ajoute un supplément de lysine de façon que l'apport journalier soit de l'ordre de 185 à 220 mmg. par kilog. et par jour, le bilan azoté s'améliore, la protidémie ne bouge



pas. Mais la teneur en arginine des protéines circulantes diminue et revient à la normale.

Malgré un apport insuffisant de lysine, les protéines plasmatiques sont donc régénérées apparemment de façon normale. Albanèse suppose que l'arginine se substitue à la lysine. Ce n'est pas la fraction globuline du sérum, plus riche en arginine, qui est synthétisée préférentiellement puisque le rapport s/g resterait constant. Etant donné les analogies que nous avons déjà signalées entre la lysine et l'arginine, on comprend que la substitution de l'une par l'autre soit possible, bien que leur groupement fonctionnel soit différent. La composition en acide aminé des protéines du plasma n'est donc pas constante. « Tandis qu'il est probable que l'activité physiologique des protéines exige la présence de groupements spécifiques, il n'est pas prouvé que chaque unité soit irremplaçable dans sa nature ou sa position ». (Tristram).

Utilité de la lysine dans la synthèse de l'hémoglobine :

Hogan et Ritchie ont, en 1934, été les premiers à attirer l'attention sur la possibilité d'une carence protéique spécifique dans l'étiologie de certaines anémies. En effet, en utilisant de la caséine désaminée (traitée par NO_2H) comme seule source d'azote chez des rats pendant quelques semaines, ils ont observé une anémie sévère. Ces auteurs attribuent l'anémie à un facteur toxique présent dans la caséine désaminée ou bien à un principe détruit par la désamination. La lysine a été détruite par le traitement, mais les deux hypothèses sont valables.

En 1945, Gillespie, Neuberger et Webster, en étudiant les besoins de croissance chez le jeune rat ainsi que l'effet d'un régime carencé en lysine, observent une réduction du nombre des globules rouges et du taux de l'Hb. L'interpré-

tation des résultats était difficile chez le jeune rat, car le nombre des globules rouges comme le taux des protéines du plasma augmentent de façon continue de la naissance à l'âge adulte. Comme on pouvait imputer l'anémie et l'hypoprotéinémie à l'inhibition de la croissance, les auteurs ont expérimenté chez les animaux adultes.

Cette expérience, particulièrement bien conduite, peut être considérée comme un modèle du genre, c'est pourquoi, nous nous permettons de la relater en détail.

A priori, il suffisait de faire un régime carencé comparativement à un régime supplémenté, pour voir exactement le rôle du facteur envisagé. Mais cette méthode est criticable par le fait que l'absence du facteur peut entraîner des modifications de l'appétit, de l'apport calorique total, et même des changements dans l'absorption intestinale. Nous verrons que ces considérations sont particulièrement importantes si l'on étudie les effets de la supplémentation en lysine. Dans la méthode employée par GILLEPSIE et Coll., on élimine cette cause d'erreur dans l'interprétation des résultats de la manière suivante :

On prend trois lots de rats de même race et de même âge. Il s'agit de rats adultes pesant de 110 à 140 g.

Le premier lot reçoit un régime de contrôle dans lequel on a ajouté 0,5 % de lysine L (régime Z.T.L.)

Le deuxième lot reçoit un régime déficient en lysine, à base de zéine + tryptophane (régime Z.T.)

Le troisième lot reçoit un régime standard en quantité restreinte, de manière à maintenir le poids à une valeur égale à celui des animaux sur lesquels on étudie l'effet de carence spécifique. De cette façon, les différences constatées entre les lots 2 et 3 pourront être considérées comme une conséquence du manque de lysine, et non imputables à une baisse de l'état général par restriction alimentaire et amaigrissement.

L'expérience dure 70 jours. Le lot 1 gagne du poids. Le deuxième lot, carencé, maigrit. Le troisième lot garde un poids stationnaire.

	Hb. g. %		G. R.		Protidémie	Consommation journal.
	avant	après	millions par mm3		finale	en g.
	—	—	—		—	—
Lot 1 - Z.T.L.	13,5	14,9	7,75	8,76	6,58	12,2
Lot 2 - Z.T.	13,4	11,1	7,48	7,10	5,18	8,1
Lot 3 - S.R.	13,1	15,1	7,60	8,96	6,08	10,3

(d'après GILLESPIE et Coll.)

Les animaux carencés (régime Z.T.) présentent une chute de 30 % du taux d'Hb. et de 20 % du nombre des globules rouges. La diminution de l'Hb. est un peu plus prononcée que celle des globules rouges. Cette anémie qui apparaît au bout de 40 jours de la diète est donc du type hypochrome.

On constate également une baisse de 15 à 20 % de la valeur de la protidémie. Signalons aussi que les animaux carencés en lysine présenteraient une tendance à l'atrophie testiculaire avec réduction de la spermatogénèse.

Cet ensemble symptomatique est bien une conséquence du déficit en lysine puisque ces troubles n'apparaissent pas au cours du régime restrictif, qualitativement idoine. Il est vraisemblable que la synthèse protéique se trouve bloquée. L'Hb. du rat contiendrait jusqu'à 9 à 10 % de lysine. Le blocage de la synthèse s'explique donc bien par le manque d'un matériau de construction indispensable. Albanèse, en 1943, a montré que le manque de tryptophane conduisait à une anémie de même type.

En 1949, Sebrell étudie l'action comparée de divers acides aminés sur les processus de régénération de l'hémoglobine et constate que les plus actifs sont dans l'ordre : l'histidine, la valine, la lysine, la phenylalanine et la leucine.

D'autre part, d'une comparaison systématique de la presque totalité des acides aminés individuellement rajoutés à la ration de base, comparaison faite par Whipple et Robscheitt-Robins, il résulte que l'on peut séparer ces corps en trois groupes, en fonction de leur action sur la production de l'hémoglobine.

— Elévation de 23 à 25 g. au-dessus du niveau de contrôle : glycocolle, acide aspartique, acide glutamique, cystine, histidine, phenylalanine, proline.
— Elévation de 20 g. : leucine, méthionine, lysine, tryptophane.
— Elévation de 13 à 17 g. : alanine, valine, isoleucine, arginine.

Enfin, Borsook et Coll. ont mis en évidence l'incorporation du carbone radioactif de la lysine, de la glycine et de l'histidine marquées dans les protéines réticulocytaires, *in vitro*.

Quels mécanismes peut-on invoquer, pour expliquer l'action certaine de la lysine sur la synthèse de l'hémoglobine et la formation des hématies ; de nombreuses hypothèses ont été avancées, il nous paraît opportun d'en rapporter de deux ordres qui nous semblent reposer sur des bases certaines.

A. Nizet a étudié l'action de différents acides aminés sur la maturation des globules rouges et la régénération de l'hé-

moglobine. Il soumet un chien à un régime déprotéiné combiné avec l'anémie hémorragique chronique, et les réserves étant épuisées au bout de deux à quatre semaines, constate que l'animal devient incapable de régénérer l'hémoglobine. L'effort de régénération, même avorté, se traduit par la présence de nombreux réticulocytes dans le sang périphérique.

Si l'on prélève du sang à un chien préparé de cette façon, et si l'on soumet ce sang, après l'avoir additionné d'héparine et de glucose, à l'incubation à 37°, pendant 6 à 12 heures, on constate que les réticulocytes ne mûrissent pas ; ils ne se transforment pas en hématies mûres ; leur taux ne diminue pas au cours de l'incubation, contrairement à ce que l'on observe dans le cas de l'animal normal ou de l'anémie hémorragique sans déplétion protidique.

En présence d'aminoacides, la maturation des globules rouges redevient normale, le mélange doit contenir les onze acides aminés suivants, qui ont cependant une action différentielle : glycine, phénylalanine, tryptophane, thréonine, histidine, valine, méthionine, arginine, lysine, leucine, isoleucine.

Nous pouvons rapporter le tableau suivant tiré d'une publication de Nizet :

Début de l'incubation	50	62	63	95
Contrôle (sans addition d'acides aminés)	47	61	56	90
Mélange complet	35	43	43	58
» » sauf glycine	48	52	53	85
» » sauf valine	59	55	61	103
» » sauf lysine	46	46	61	83
» » sauf arginine	48	56	48	83

Il semble donc que la lysine soit particulièrement indispensable pour assurer la maturation des réticulocytes. Ces travaux de Nizet reprennent d'ailleurs en partie des expériences déjà réalisées sous une autre forme par Borsook et Coll. Ces auteurs utilisent des réticulocytes provenant de rats rendus anémiques par la phénylhydrazine et étudient les modalités d'incorporation de divers acides aminés marqués, quand ceux-ci sont ajoutés à une suspension saline ou plasmatique de ces réticulocytes ; les résultats sont rapportés dans le tableau suivant :

Acide aminé marqué	Solution d'incubation	Pourcentage par rapport à l'incorporation en suspension saline
L. LEUCINE	Suspension saline	100
	Plasma de rat adulte anémique	259
	Plasma de rat normal	225
	Plasma de mouton normal ...	178
	Plasma humain normal	255
L. LYSINE	Plasma de rat adulte anémique	230

Il semble donc que dans un organisme en carence protidique pure, avancée, ce qui manque pour permettre la maturation des globules rouges et la synthèse de l'hémoglobine, ce sont les aminoacides essentiels, l'important étant d'ailleurs de fournir ces acides aminés sous forme *libre*, les protéines et les peptides présents dans les hydrolysats de protéine étant utilisés moins facilement et moins efficacement par les hématies jeunes.

En conclusion, si la lysine possède avant tout un rôle essentiel dans les phénomènes d'anabolisme protéique tissulaire, il semble que son importance dans la genèse et les processus de régénération des pigments et des tissus respiratoires permette d'envisager une action assez spécifique, basée sur des faits expérimentaux certains, au cours de divers syndromes anémiques d'origine nutritionnelle ou endogène.

Quelles sont les modalités exactes de cette action ? Il paraît prématuré d'en évoquer de certaines, cependant l'indispensabilité totale d'un apport en nature, étant à l'heure actuelle un dogme bien établi et valable uniquement pour la lysine, il semble que ce soit là un élément de base important.

REFERENCES

ALBANESE A. A. — Effets d'un régime pauvre en lysine sur la composition des protéines du plasma. *J. Biol. Chem.* n° 200, pp. 787 à 291 (1953).

ALTAM K. I., MILLER L. L., RICHMOND J. E. — *Arch. Biochem.* (1952), n° 36, p. 399.

BORSOCK H. et Cillab. — *J. Of. Biol. Chem.* 1945), n° 160, p. 435.

GILLESPIE B., NEUBERGER A. et WEBSTER T. A. — Further studies on lysine deficiency in rats. *Biochem. J.* 1945), n° 39, pp. 203 à 208.

HOGAN A. G. et RITCHIE W. S. — An anemia caused by deaminazed casein. *J. Of. Biol. Chem.* (1934), n° 107, pp. 179 à 189.

— Anemia from lysine deficiency in deaminazed casein. *J. Of. Biol. Chem.* (1940), n° 133. Proc. XLV et 1941, n° 137, pp. 41 à 49.

NEUBERGER A. and WEBSTER T. A. — The lysine requirements of the adult rat. *Biochem. J.* (1945), n° 39, pp. 200 à 203.

NIZET A. — Recherches sur l'utilisation des acides aminés pour l'Erythropoïèse. Colloque sur les acides aminés (*Journées Médicales Nestlé*) 1954, pp. 131 à 140.

NIZET A. et ROBSHEIT, ROBBINS F. S. — *Hood* (19450), n° 5, p. 648.

SEBRELL H. — *Fédération Proc.* 1949, n° 8, p. 568.

TRISTRAN. — Advances in protein. *Chem.* n° 5, p. 126 (1949).

WHIPPLE G. H. and ROSHEITTS, ROBBINS F. S. — Amino acids and hemoglobin production in anemia.
Proc. Soc. Expr. Biol. et Med. 1957, n° 36, pp. 629 à 632
J. of. Exper. Med. 1940, n° 71, pp. 569 à 585.

CHAPITRE XI

Action sur l'estomac

Devant les faits cliniques observés après l'administration de supplément de lysine chez l'homme, tels que l'augmentation de poids, l'amélioration de l'appétit, sur lesquels ALBANÈSE a mis l'accent à la fois chez l'adulte déficient et le vieillard. On s'est demandé si en dehors de l'action anabolisante de cet acide aminé dont témoigne la positivation du bilan azoté, il n'existerait pas une possibilité d'intervention directe sur le tractus digestif. En particulier, cet acide aminé pourrait favoriser la sécrétion ou stimuler l'activité enzymatique des sucs digestifs. C'est la possibilité d'une action au niveau de l'estomac qui a retenu l'attention de SACKLER et SOPHIAN. En effet la sensation de faim se traduit par le déclanchement de la sécrétion gastrique comme l'ont bien montré les expériences de PAVLOV. On a donc pensé que la lysine pouvait favoriser la sécrétion du suc gastrique et ainsi rendre compte de la stimulation de l'appétit et de l'augmentation des performances digestives. SACKLER et SOPHIAN ont fait, en 1957, des expériences concluantes à ce sujet.

Ces deux auteurs administrent à vingt et un volontaires (hommes jeunes en bonne santé), deux repas-tests. L'un est constitué de pain et d'eau, le deuxième est composé de la même quantité de pain et d'eau auquel on a ajouté cinq grammes de monochorhydrate de lysine. Ces deux repas sont séparés par un intervalle d'une semaine afin d'éviter évidemment la possibilité d'un effet tardif émanant du premier repas. Au cours de ces repas, on prélève le suc gastrique par tubage toutes les quinze minutes pendant une heure et on étudie sur chaque échantillon le taux d'HCl libre ainsi que l'activité de la pepsine. La valeur moyenne des résultats obtenus chez les vingt et un sujets d'expérience est exprimée dans le tableau :

Les auteurs constatent que sur les vingt et un sujets étudiés, dix-huit ont donné des résultats significatifs, et chaque fois dans un sens positif.

Chez douze sujets : augmentation de la pepsine et d'HCl.
trois » : augmentation de la pepsine.
trois » : augmentation d'HCl.
trois » : pas de différence significative.

	Temps	Repas sans lysine	Repas avec lysine	Différence moyenne	Erreur Standard
HCl :	15 minutes	3,7	2,5	— 1,1	1,12
	30 »	13,4	24,2	10,8	5,95
	60 »	13,7	33,7	20	2,07
Pepsine :	15 »	— 48	5	53	2,31
	30 »	1	102	101	5,35
	60 »	30	169	139	8,31

(d'après Sackler et Sophian)

Ainsi se trouve donc démontré qu'une certaine dose de lysine monochlorydrate administrée par voie buccale possède des propriétés sécrétagogues vis-à-vis des glandes de l'estomac. Est-ce là une propriété spécifique de cet acide aminé ? Il semble, en effet, permis de lui attribuer cette propriété originale, car les même auteurs ont fait des expériences comparatives avec l'arginine monochlorydrate en raison de la similitude de formule chimique. Or, dans les mêmes conditions expérimentales l'arginine, bien qu'ayant une action sur l'appétit reconnue par certains, s'est avéré sans action sur la sécrétion de l'estomac. On peut donc conclure que malgré une certaine analogie de formule ou tout au moins de propriété physico-chimique, la lysine et l'arginine doivent jouer des rôles physiologiques différents.

Mode d'action :

La sécrétion gastrique est normalement commandée par deux mécanismes principaux, nerveux et humoral. Le mécanisme nerveux comportant un centre diencéphalique et des voies efférentes (les pneumogastriques) intervient surtout dans la première phase dite encéphalique de la sécrétion gastrique. Elle est, en effet, en rapport avec une représentation psychique (expérience des réflexes conditionnés de Pavlov). L'hypoglycémie agirait également de cette façon en stimulant le noyau du X. Ce suc gastrique est très riche en pepsine.

Au contraire dans la phase gastrique qui suit immédiatement, le mécanisme sécréteur est essentiellement humoral. La sécrétion gastrique est alors déclenchée, d'une part, par la distension de l'estomac et, d'autre part, et surtout par la sécrétion d'une hormone : la gastrine élaborée par la muqueuse gastrique sous l'influence de certains aliments dits succagogues tels que les jus de viande. Au cours de cette deuxième phase, c'est surtout la sécrétion d'HCl qui est abondante. Disons aussi que l'histamine déclenche une sécrétion de ce type.

Enfin, on décrit un mécanisme à point de départ intestinal au cours duquel le contact des aliments avec la muqueuse duodénale et jéjunale entraînerait une réponse sécrétoire gastrique.

Nous nous permettons ce rappel de physiologie élémentaire pour tenter d'expliquer le phénomène qui nous occupe. Faut-il invoquer un mécanisme cholinergique, ou bien la lysine jouerait-elle le rôle d'une substance particulièrement « succagogue » déclenchant la sécrétion de gastrine en agissant soit au niveau de l'estomac, soit au niveau du duodénum.

Babkin, élève de Pavlov, pensait que les produits terminaux de la digestion véhiculés par le sang allaient agir à la fois sur les glandes sécrétrices et sur les centres nerveux qui les commandent.

La Barre et Destrée ont observé les premiers que des amino-acides injectés par voie intra-veineuse entraînait une réponse gastrique. Ils pensaient qu'ils excitaient directement les centres vagaux. De même Sharick et Campbell ont observé que des perfusions veineuses ou l'ingestion d'acides aminés libres doublaient le taux de la sécrétion chlorhydrique.

D'un autre côté, Ivy et Javais ont montré qu'un petit estomac transplanté dans le tissu cellulaire de l'abdomen se met à sécréter chaque fois qu'on alimente l'animal malgré l'absence de toute connexion nerveuse. Ils ont remarqué également qu'une très faible quantité d'acide aminé introduit dans la lumière intestinale déclanchait une réponse sécrétoire gastrique, ce qui a conduit à transposer à l'estomac un mécanisme analogue à celui de la sécrétion pancréatique par l'intermédiaire d'une « gastrine ».

Remarquons tout de suite que dans l'expérience de Sackler et Sophian, la sécrétion de pepsine semble plus favorisée que la sécrétion d'HCl. Ceci nous fait penser de suite à une stimulation vagale et permet d'éliminer une action de type histaminique. Sackler et Sophian pensent à une action physico-chimique locale et donne l'explication suivante.

Les drogues cholinergiques ont une action stimulatrice sur la production d'acide de la muqueuse gastrique. D'autre part, ils rappellent que des mécanismes tels que : injection IV de bicarbonate et l'hyperventilation ne sont pas inhibés par les drogues anticholinergiques. Hirschowitz et Coll. ont montré une augmentation de la production de pepsine par toute drogue stimulant la sécrétion d'HCl, que ce soit la caféine, l'alcool ou l'histamine. En outre, ils ont vu que les variations de pH du mucus gastrique pouvait régler la sécrétion de pepsine par apparition de $H+$ et élimination concomitante de $OH-$. Il s'agirait donc d'un mécanisme non cholinergique témoignant de l'unité fonctionnelle du tubule

gastrique. Ce serait donc dans le changement de pH du mucus que résiderait le lieu d'action de la lysine.

Pour notre part, nous aurions tendance à penser plutôt qu'une modification de l'aminoacidémie pourrait jouer un rôle dans le mécanisme de la faim. A ce sujet, les connaissances actuelles sont encore très vagues, car les résultats obtenus par différents auteurs sont souvent contradictoires. Ainsi TRÉMOLIÈRES a constaté encore récemment qu'un hydrolysat de caséine injecté par voie IV avait un effet dépresseur accentué sur l'appétit, alors qu'un mélange d'acide aminé synthétique était sans effet. Ceci tient peut-être aux proportions du mélange utilisé ; en effet, si certains acides aminés comme la lysine jouent un rôle excitateur, il est probable que d'autres ont un rôle inhibiteur.

La lysine passe très rapidement dans le sang ; DENTON et ELEVEJEM, en administrant des acides aminés libres par sonde stomaccale à des chiens, relèvent les taux suivants dans le sang de la veine porte :

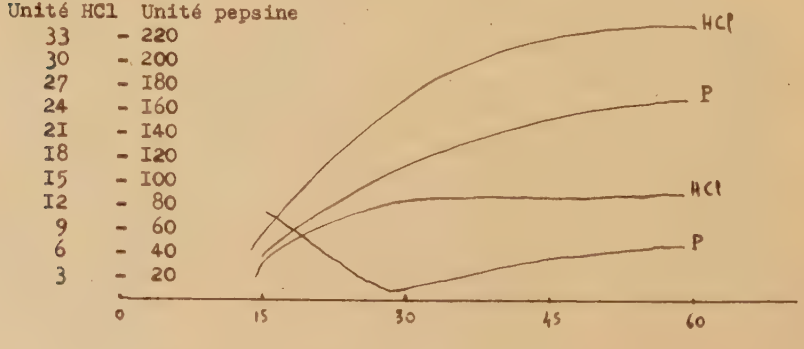
0 h.	1/2 h.	1 h.	1 h. 1/2	2 h.	2 h. 1/2	3 h.	4 h.	5 h.	6 h.
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4,7	22,5	32,1	16	10,6	28,6	12,9	20,8	17,6	18,1

En gamma par ml. de plasma.

Sur les 10 acides aminés étudiés par ces auteurs, c'est la lysine qui passe le plus rapidement dans le sang, elle l'augmente de plus de cinq fois son taux sérique au bout d'une demi-heure.

D'autre part, HENDERSON a montré que la lysinémie augmentait particulièrement au cours du jeûne.

Tous ces faits nous conduisent à émettre l'hypothèse suivante. Sans nier la possibilité d'une action locale au niveau de la muqueuse gastrique, la lysinémie est peut-être une constante biologique qui joue un rôle spécifique dans le mécanisme de la faim. Si les centres supérieurs de la vie végétative sont sensibles au taux de glucose sanguin, pourquoi un acide aminé suivant sa concentration sérique ne jouerait-il pas un rôle analogue et peut-être plus important ?



Courbes illustrant la composition du suc gastrique après repas-test et après repas-test + 5 g. de lysine. Chaque courbe représente la moyenne des valeurs obtenues chez vingt et un sujets. (D'après SACKLER et SOPHIAN - 1958).

Conclusion pratique :

Quel que soit le mode d'action de la lysine, comme nous venons de l'envisager, elle stimule l'appétit, ce qui se traduit objectivement par une augmentation de la sécrétion acide et enzymatique de l'estomac.

Ceci nous amène à dire qu'il y a peut-être lieu de s'en méfier chez les ulcéreux, bien que le rôle de l'hyperchlorydrie dans la pathogénie de l'ulcère soit encore très discuté. Nous l'avons essayé chez un malade de ce type, il s'est plaint, en effet, du réveil de ses douleurs. Nous l'avons également essayé chez un malade présentant un dumping syndrome avec amaigrissement important, le médicament fut mal accepté, nous n'avons pas insisté et passé la main au chirurgien.

Peut-il y avoir un effet néfaste sur un estomac sain ? Nous ne le pensons pas. Nous avons essayé sur nous-mêmes l'effet de l'ingestion d'une dose de dix grammes à jeûn. Nous avons accusé au bout d'une demi-heure environ une sensation douloureuse épigastrique à type de crampe, qui fut calmée par l'ingestion d'aliments. Nous l'avons également essayé à forte dose sur quelques sujets sains, certains ont accusé une sorte de « faim douloureuse », d'autres n'ont rien ressenti.

Nous suggérons un rôle bénéfique possible dans tous les cas d'achlorhydrie et dans les maigreurs d'origine digestive. La maladie de BIERMER par l'atrophie de la muqueuse gastrique et l'achlorhydrie qu'elle comporte semble être une indication majeure. D'autant plus que SMITH et STOLHMAN ont décrit une anémie macrocytaire et mégaloblastique au cours de carences en lysine chez le rat. Si certains troubles digestifs par lesquels se manifeste cette maladie comme la diarrhée sont en rapport avec une insuffisance fonctionnelle gastrique, il est possible qu'un apport supplémentaire de lysine puisse donner des résultats intéressants en dehors du traitement classique évidemment. Nous n'avons malheureusement pas d'expérience de Biermérien à rapporter.

Nous avons étudié les modifications de l'acidité gastrique chez des vieillards dont l'âge moyen était de soixante-dix ans après un traitement de trois semaines à raison de deux grammes de monochlorhydrate de lysine par jour. On pratiquait les tubages gastriques le matin à jeûn. L'acidité totale etait de 0,15 à 0,20 °/°° dans la période de contrôle et passait à

0,50 - 0,55 °/°° en fin de traitement. L'acidité libre était nulle et l'acidité organique se trouvait très faible. Ces modifications objectives s'accompagnaient d'une amélioration des possibilités digestives et d'une meilleure acceptation des aliments.

REFERENCES

ALBANESE A. A., ORTO L., ZAWATARO Z. N. — Protein and amino acids needs of the aged in health and convalescence. *Geriatrics,* n° 12, p. 645 (1957).

SACKLER A. M., SOPHIAN L. H. — Gastric secretagogue effect of Lysine Monohydrate. *Science,* n° 126, p. 255 (1957).

SACKLER A. M., SOPHIAN L. H. — The effect of ingestion of amino acid on gastric secretion with particular reference to the L Lysine Monohydrochloryde. *Am. J. Clin. Path.* n° 28, p. 258 (1957).

LA BARRE J., DESTREE P. — Les fonctions contractile et secrétoire de l'estomac au cours de l'Hyperacidémie expérimentale. *Arch. internales Physiol.* n° 41, pp. 490 - 501 (1955).

SHARICK P., CAMPBELL D. — The gastric secretory response to I.V. administred aminoacids mixture. *Surgery,* 1950, n° 27, pp. 396 - 402.

IVY A. C., JAVIAS A. J. — Contribution to the physiology of gastric secretion. The stimulation of gastric secretion by amino acids. *Am. J. Phys.*, n° 71, p. 591 (1925).

TREMOLIERES Jean. — Les amino acides par voie parentérale. *L'équilibre biologique.* Cahier n° 4 (1959).

HIRSCHOWITZ B. I., WIGINS A. S., LONDON J., POLLARD H. M. — The secretion of pepsine by the human stomach. *J. Cllin. Invest.* n° 35, pp. 711-712 (1956).

HENDERSON. — *J. Biol. Chem.* 1947, n° 177, p. 815.

DENTON M. C., ELVEHJEM C. A. — *J. Biol. Chem.* 1954, n° 206, pp. 449 et 455.

BERNIER. — Physiologie de l'estomac, *S. H. P.,* 1949, p. 3.774.

SMITH et STHOLMAN. — Public health. *Dep. U.S.P.H.S.* (1936), n° 51, p. 772.

CHAPITRE XII

Incidence d'une carence et d'une supplémentation sur les lipides du foie

On connaît depuis longtemps l'importance du régime hyperprotidique, chaque fois qu'il importe de régénérer la cellule hépatique et d'améliorer son potentiel fonctionnel. Le rôle d'une supplémentation du régime en protéines, dans la prévention de la stéatose ou de la nécrose au cours des hépatites infectieuses est actuellement une notion classique. De même dans les atteintes toxiques du foie dont la plus courante est la cirrhose éthylique, il est certain que le régime carencé auquel se soumet le malade est déséquilibré qualitativement et quantitativement et on peut dire que cette carence majore l'atteinte toxique.

Enfin, il suffit de rappeler l'importance dans le monde des cirrhoses nutritionnelles dont l'exemple le plus remarquable est le kwashiorkor pour être bien certain de l'influence de la diète dans le déterminisme de ces troubles hépatiques. On peut dire que la carence en protéine, qu'elle soit relative ou absolue, est le dénominateur commun de toutes ces cirrhoses dont la pathogénie est essentiellement liée à la sous-alimentation chronique.

En 1932, Best et Huntsman découvrent les premiers qu'une accumulation excessive de graisse se développe dans le foie des rats soumis à un régime privé de choline. L'administration de ce facteur prévenait l'apparition de la stéatose dans un groupe de rats témoins. Ainsi fut découvert le premier de la série des facteurs lipotropes.

En 1937, Tucker et Eckstein, utilisant différentes protéines pour voir l'incidence de leur apport sur le foie, remarquent que toutes les protéines en quantités égales n'ont pas la même valeur dans la prévention du foie gras. Ils constatent que les protéines les plus efficaces se caractérisent dans la plupart des cas par leur haute teneur en méthionine. Leur activité anti-stéatosique était même proportionnelle au pourcentage de méthionine qu'elles contenaient. Ainsi apparut le deuxième facteur lipotrope. L'activité de cet acide aminé fut

attribuée à la présence du groupement méthyle dans sa molécule et de nombreux travaux biochimiques ont montré que ce groupement était disponible pour participer à la synthèse de graisses solubles qui peuvent se mobiliser. On comprend ainsi que la carence de ce facteur soit la cause de l'apparition d'une grande quantité de graisse neutre qui se trouve sur une voie de garage du métabolisme intermédiaire, et dont l'accumulation est nuisible.

Mais le mérite de Tucker et Eckstein fut d'avoir mis les premiers en évidence l'activité lipotrope des protéines. On s'est aperçu rapidement, en effet, que la méthionine n'était pas seule en cause, mais que les propriétés de la protéine résidaient dans la nature des acides aminés qu'elle contenait.

En effet, on a observé dans certaines conditions, chez les rats, que la caséine avait un effet lipotrope marqué sans qu'on puisse l'imputer au contenu en choline et en méthionine de la ration. C'est l'examen histologique du lobule hépathique qui permet de faire une discrimination entre l'activité des donneurs de méthyle, type choline, et celle des protéines. En effet, lors d'une carence en choline les graisses apparaissent dans la région centro-lobulaire, au contraire avec un régime pauvre en protides, la stéatose s'installe à la périphérie du lobule, dans les régions périportales.

Lucas et Ridout (1955) ont montré que le taux des lipides du foie est inversement proportionnel au pourcentage en protéine de la ration. Chez le rat nourri avec un faible pourcentage de caséine, il s'installe une stéatose hépatique qui n'est pas prévenue par un apport supplémentaire de choline, méthionine et vitamine B 12. De nombreux auteurs ont montré que cette lésion était due à une carence relative ou absolue en acides aminés essentiels, parmi lesquels la lysine tiendrait une place de choix.

Gillepsie, Neuberger et Webster (1945), dans une expérience que nous avons déjà relatée à propos de l'hématopoïèse (p. 67) dans les régimes carencés en lysine, constatent que la teneur en protide du foie des animaux carencés est bien diminuée par rapport aux témoins.

En ce qui concerne les lipides du foie, dans le groupe 3 (régime équilibré restreint), les dépôts de graisse sont inexistants. Dans le groupe 2 (zéine + tryptophane), les graisses seraient également réduites. Au contraire, dans le groupe 1 (zéine + tryptophane + lysine), le foie contient des graisses malgré un apport suffisant de choline. Il apparaît donc que le foie des animaux carencés contient une plus grande proportion de substances non protéiques, non extractibles par l'éther, et qui sont vraisemblablement de nature glycogénique.

Les protéines corporelles de l'ensemble de la carcasse n'ont pas varié dans les trois groupes. C'est donc le foie qui est le premier à souffrir de la carence d'un acide aminé essentiel. Chez les animaux, l'atteinte hépatique se traduit par une hypoprotidémie, confirmant le rôle du foie dans la synthèse des protéines du plasma.

Singal et Coll. (1953), poursuivant les recherches dans le même sens, confirment l'action d'une insuffisance d'apport en certains acides aminés dans la pathogénie de la stéatose chez le rat jeune en croissance.

Si la ration allouée est pauvre en caséine ainsi qu'en graisse malgré un supplément convenable de choline et de cystine, le taux des lipides du foie s'élève. En augmentant l'apport protéique au niveau de 20 %, on prévient cette accumulation de graisse.

En utilisant des rations composées d'un mélange d'acides aminés dans les proportions qui existent naturellement dans la caséine, ils observent qu'un apport insuffisant de lysine entraîne l'apparition d'un foie gras, alors que la carence complète n'amène pas d'augmentation importante du taux des lipides. Ce phénomène curieux est en accord avec les résultats de Gillespie. Le pourcentage de graisse du régime semble sans influence dans ces expériences. Lorsqu'on réalise une supplémentation avec des taux de plus en plus élevés de lysine, on observe une augmentation proportionnelle de la croissance et une élévation concomitante des lipides du foie.

	Variation du poids corporel en g.	Lipides totaux (%)
	—	—
Diète :		
13 sans lysine (5 % de graisse)....	— 9	6,9
14 » (40 % de graisse)....	— 10	5,8
15 diète 13 + 0,35 % L lysine HCl..	+ 20	9,0
16 13 + 0,44 % » ..	+ 40	13,6
17 14 + 0,44 % » ..	+ 18	11,9
18 13 + 0,57 % » ..	+ 69	15,1
19 16 + 0,8 % choline	+ 40	10,6
20 16 + cobalamine	+ 42	12,7

(d'après Singal et Coll.)

A noter que la lysine à des taux plus élevés conduit à une croissance optimum et ramène les lipides du foie à la normale. Il semble donc que les besoins de croissance soient supérieurs aux besoins nécessaires dans le maintien des lipides du foie à la normale.

L'importance de la vitamine B12 dans les processus de transméthylation est admise par certains, à tel point qu'on a prétendu que la stéatose hépatique provoquée par une carence protéique pouvait être prévenue uniquement par un supplément en vitamine B 12 (Bennet). Or, les travaux de Singal montrent bien que la carence en lysine ne peut être compensée par un supplément de B 12. On peut tout au plus lui attribuer un rôle synergique.

Dans une étude qualitative des constituants lipidiques du foie au cours d'un régime équilibré et d'un régime carencé en lysine, Singal présente les résultats suivants :

	Régime équilibré	Carence en lysine
Foie :	—	—
— lipide totaux (%)	6	12,4
— phospholipide (%)	3,3	2,26
— monophosphatide	3,00	2,24
— cholestérol total	0,21	0,31
— cholestérol libre	0,19	0,15
— indice d'iode	112	86
Sérum :		
— phospholipide (mg. %) ..	138	132
— cholestérol libre	15	12
— cholestérol total	69	68

(d'après Singal et Coll.)

La carence en lysine favorise donc à la fois l'accumulation des lipides et plus particulièrement celle des acides gras saturés, comme en témoigne l'abaissement de l'indice d'iode, tout en entraînant une diminution des phospholipides. L'ensemble des conditions favorables à l'apparition de la stéatose est donc réalisé. De plus, le cholestérol libre baisse un peu alors que le cholestérol total augmente ; il y a donc une accumulation de cholestérol estérifié qui normalement est en petite quantité.

On obtient des résultats analogues avec des régimes carencés en thréonine (Singal) et en choline (B est, Outhouse). Dans l'expérience de Singal, on voit qu'un supplément de choline est sans action nette dans un régime déficient en lysine ou en thréonine ; pour cette raison, cet auteur pense que ces trois substances participeraient à un mécanisme biochimique commun, agissant dans le métabolisme des lipides du foie.

Shils et Stewart, en étudiant chez les rats l'effet des aliments que consomment les enfants atteints de Kwashiorkor,

constatent la présence constante de la stéatose hapatique. La répartition des lipides est typique, autour des espaces portes, alors que la région centro-lobulaire n'est touchée que s'il manque de la choline et de la méthionine dans la ration. Ils donnent à des rats des diètes à base de blé pour 76 % et 3 % seulement de caséine. Dans ces conditions, il se développe une stéatose périportale comme dans le Kwashiorkor. On en en conclut qu'il existe dans le blé un facteur présent ou absent qui en est responsable, ce qui ne veut pas dire évidemment que le blé soit l'unique élément étiologique de cette maladie tropicale.

Avec des régimes à base de caséine, il se développe des stéatoses centrolobulaires prévenues par la méthionine et la choline. D'après ces auteurs, la vitamine B 12 agirait également contre la stéatose mais seulement dans certaines conditions mal définies.

En ce qui concerne la stéatose périportale, elle ne semble devoir être prévenue que par un facteur protéique. Dans le régime à base de blé qui fut utilisé, c'est l'addition de lysine et de tryptophane qui la prévient.

Enfin, il nous reste à citer le travail récent de VENNART et STEWART démontrant que la stéatose, bien constituée sous l'influence d'un régime carencé, devient réversible par une supplémentation adéquate en lysine et tryptophane.

Ils utilisent ainsi que les auteurs précédents une diète à base de blé avec sels minéraux, vitamines et huile végétale, à laquelle on ajoute 263 mg. de choline, 26 mg. de vit. E, 26 mg. de vit. K et 105 gamma de B 12 pour 100 g. de ration. Dans ce cas, il se constitue une stéatose périportale comme précédemment en quatre semaines. Au bout de ce délai, les animaux sont divisés en trois groupes. Le premier groupe est sacrifié, le second reste au même régime. Au troisième, on alloue un supplément de 0,5 % de tryptophane et 1,0 % de lysine. Les résultats figurent dans le tableau.

Action de la lysine et du tryptophane sur les lipides du foie

	Nombre de rats	Régime à base de blé	Régime supplémenté	Lipides du foie	Gain de poids
1 -	47	4 semaines	0	6,6 %	6 g.
2 -	30	8 »	0	7,3 %	11,4 g.
3 -	34	4 »	4 semaines	2,7 %	11,1 g.

(d'après VENNART et STEWART)

On voit que chez les rats mis au régime supplémenté, les lipides du foie sont revenus à la normale. La lésion était

réversible, la supplémentation du régime a entraîné la guérison. Remarquons en passant que la croissance ne fut pas améliorée dans ce cas, malgré la supplémentation.

Ceci représente la contre-épreuve des expériences précédentes. Les lipides s'accumulent dans le foie lors de toute carence protéique et particulièrement lors d'un déficit en lysine. La suppression de la cause ramène à l'état normal.

Pour situer le problème sur un plan général, disons qu'il existe des relations entre le métabolisme des lipides et des protides dont la pierre de touche nous échappe. Les nombreuses constatations des chercheurs à propos de l'influence néfaste des régimes déséquilibrés, ont conduit à trouver des termes pour cacher notre ignorance. C'est l' « aminoacide imbalance » des auteurs anglo-saxons, qu'on pourrait traduire par « déséquilibres de l'apport qualitatif d'azote ».

Tous les acides aminés, on peut le dire, ont une activité lipotrope. On peut les classer selon leur valeur, d'après les résultats obtenus chez différents animaux, de la façon suivante :

Acide-aminé	Activité lipotrope
Méthionine serine	5
isoleucine tryptophane alanine phénylalanine	10
Acide - aspartique acide glutamique	15
arginine valine	20
lucine lysine	25

(d'après Di Macco et Vacirca)

Mais l'interaction de ces différents acides aminés suivant leur proportion respective rend le problème plus complexe.

Quelle interprétation peut-on donner ?

On peut considérer les acides aminés essentiels comme des sortes de « blocs de construction » nécessaires à l'entre-

tien et à la réparation des cellules hépatiques. Peut-être que la pénurie de ces matériaux est responsable d'un vice de construction dans la formation des lipoprotéines. Les graisses rendues solubles par leur enveloppe protéique se déposent lorsque celle-ci ne remplit plus son rôle. Mais cette explication purement formelle est trop simple.

Il vaut mieux invoquer une insuffisance de l'activité enzymatique du foie. En effet, BOTHWEL et WILLIAMS ont montré qu'un déficit en lysine entraînait une baisse importante de l'activité de certains systèmes enzymatiques du foie. Ces auteurs ont observé une réduction très nette de l'activité de la xanthine oxydase : enzyme cytoplasmique, de même que de la succinique et choline oxydases : enzymes des mitochondries.

EN CONCLUSION :

La lysine est un facteur lipotrope encore mal connu, car jusqu'à présent ces facteurs se caractérisaient par la présence d'un groupement méthyle disponible. On ne peut invoquer ici un processus de transméthylation. Le mécanisme biochimique qui lui permet d'intervenir dans le métabolisme des graisses est encore inconnu. Nous avons hasardé quelques hypothèses ; la parole revient maintenant au biochimiste.

REFERENCES

BENNET M. A. — *J. Biol. Chem.* n° 187, p. 751 (1950).

BENNET M. A. — Jorolemon Halpern. *J. Biol. Chem.* n° 193, p. 285 (1951).

BEST C. H., HUNTSMAN M. E. — *J. Physiol.* n° 75, p. 405 (1932).

BEST C. H., MAWSON, H. RIDOUT. — *J. Physiol.* n° 86, p. 315 (1936).

BOTHWELL J. W., WILLIAMS J. N. — Action d'une carence en lysine sur l'activité enzymatique du foie chez le rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.,* n° 85, pp. 544-47 (1957).

DI MACCO et VACIRCA. — Aminoacidi, 1954 - 4 - n° 5 (suppl.).

GILLESPIE, NEUBERGER, WEBSTER. — Further studies on lysine déficiency in rats. *Biochem. J.,* n° 39, pp. 203 à 208 (1945).

LUCAS C. C., RIDOUT J. H. — The lipotropic activity of protein. *Canad. J. Biochem. and Physiol.* (1955), n° 33, p. 25.

OUTHOUSE E. L., FORBES J. C. — *J. Lab. Clin. Méd.,* n° 225, p. 1.157 (1940).

SHILS — STEWART 1954. — The rapid developement of portal fatty liver in rats consuming various plant materials. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.,* n° 87, p. 473 (1950).

— Developement of portal fatty liver in rats corn. diét. respons to lipotropic agents. *Ibid.* 85, p. 298 (1954).

— The preventive influence of certains aminoacides in experimental fallty liver. *Ibid.* n° 97, p. 629 (1954).

SINGAL S. A., HAZAN S. J., SYDENSTRICKER V. P., LITTLEJOHN J. M. — The production of fatty livers in rats on threonine and lysine deficient diet. *J. Biol. Chem.* (1953), n° 200, pp. 867-74.

TUCKER H. F., ECKSTEIN H. C. — *J. Biol. Chem.* n° 109, p. 657 (1935).

VENNART G. P., PARNA V. P., STEWART W. B. — Fatty liver of portal type cured by lysine plus tryptophane. *J. Nutrition* (1958), n° 64, pp. 635 à 638.

CHAPITRE XIII

La Lysine dans l'absorption intestinale du calcium

Il existe des interactions entre l'apport protidique alimentaire et le métabolisme du calcium. En effet, lorsqu la diète protéique est pauvre qualitativement ou quantitativement, malgré un apport minéral suffisant il s'ensuit une baisse de l'utilisation du calcium et une réduction de la minéralisation de l'os. C'est ce qu'on observe chez les animaux en croissance et chez l'homme qui ont un régime protéique insuffisant.

La réduction de l'utilisation du calcium (c'est-à-dire absorption intestinale et rétention) se produit également lorsque la diète est carencée en un ou plusieurs acides-aminés essentiels. Ces carences en acides-aminés conduisent chez le jeune animal à une réduction du cartilage épiphysaire avec diminution du nombre des cellules et à une ostéoporose importante intéressant les épiphyses et les diaphyses.

En outre, lors d'une sévère carence protéique, on observe une altération de la barrière intestinale et une réduction de l'activité enzymatique des cellules qui peuvent jouer un rôle dans l'absorption minérale. Lehman et Pollack ont remarqué que la présence de certains acides aminés dans la lumière intestinale augmentaient la solubilité des sels de calcium. Ces auteurs pensent que la présence simultanée du facteur protéique et du sel minéral favoriserait l'absorption de ce dernier. Wasserman, Comar et Nold ont confirmé cette hypothèse en étudiant l'absorption intestinale du calcium et du strontium radioactifs chez le rat en lui administrant en même temps différents acides aminés, essentiels ou non.

Ces auteurs apprécient l'accumulation du Ca ou Sr dans les fémurs du rat en mesurant la radioactivité de cet os après l'ingestion simultanée d'un acide aminé et de ces sels alcalino-terreux radioactifs. Les résultats sont montrés dans le tableau :

On remarque que la lysine et l'arginine induisent la plus grande radioactivité de l'os. Ils doublent presque la valeur du Ca 45 et du Sr fixés sur l'os. Tryptophane, leucine et histi-

Traitement	Ca 45 % de la dose dans le fémur	Sr 89	% d'augmentation Ca et Sr	Ca/Sr
Contrôle	4,6	2,8	100	1,63
L lysine	8,0	5,4	182	1,48
L arginine	7,4	5,5	176	1,33
L tryptophane ...	7,3	4,5	159	1,62
L leucine	6,6	4,0	142	1,62
L histidine	6,3	3,3	126	1,89
L méthionine ...	6,0	3,1	119	1,96
L isoleucine	5,3	3,1	112	1,70
L valine	5,4	2,9	110	1,84
L thréonine	5,1	2,9	107	1,76
L phénylalanine .	5,3	2,8	105	1,21

(effet des acides aminés sur l'accumulation du Ca et du Sr dans le fémur du rat). D'après Wasserman et Coll.

dine ont un effet non négligeable, les autres acides aminés ont un effet non significatif.

D'autres composés réputés pour influencer l'absorption du calcium furent étudiés par les mêmes auteurs. Le lactose offre un intérêt particulier, il est plus actif que la lysine et l'arginine. Cet effet du lactose sur l'utilisation du calcium a été récemment souligné par Fournier.

Donc, la lysine double le pourcentage de radioisotope détecté sur l'os lorsque minéraux et acides aminés sont administrés oralement et simultanément. Les rapports Ca/Sr montrent que le Ca est absorbé préférentiellement. Le rapport molaire lysine / Ca, induit la plus grande absorption lorsqu'il est de un à deux ; ce qui suggère que l'action de la lysine n'est pas de type vitaminique car le rapport serait plus bas.

Sur les 18 acides aminés étudiés par Wasserman et ses Coll., la lysine et l'arginine présentent un intérêt particulier dans l'absorption du Ca 45 et du Sr 89 chez le rat. Seuls ces deux acides aminés semblent jouer un rôle, les autres donnent peu ou pas de réponse. Il reste à expliquer ce phénomène.

Les deux acides aminés intéressés sont considérés actuellement, également nécessaires à la croissance du jeune. Faut-il voir là une relation de cause à effet ?

La théorie physico-chimique de Lehman et Pollack reliant l'absorption minérale à l'augmentation de la solubilité des sels de calcium en présence d'acides aminés n'explique pas l'importance des résultats obtenus. La formation de complexes entre l'acide aminé et le minéral ne peut non plus être retenue. En effet, les points isoélectriques de la

lysine et de l'arginine sont respectivement de 9,74 et de 10,76, ils sont donc sous forme cathionique au pH intestinal. Les modalités de passage de l'acide aminé à travers la barrière intestinale expliquent peut-être son rôle dans l'absorption. En effet, certains acides aminés passeraient sous forme « active » à travers la barrière intestinale, comme l'ont montré certaines expériences sur intestin isolé.

Tuba et Dickie ont observé que des phospho-protéines comme la vitelline et la caséine, et probablement de simples acides aminés augmentent l'activité des phosphatases alcalines chez le rat à jeun. Wasserman suggère deux hypothèses :

1° la lysine ou l'arginine réagit avec le minéral soit dans la lumière, soit dans la paroi intestinale pour augmenter son absorption. Cette réaction implique la formation d'un composé intermédiaire tel qu'une phosphoryl-lysine qui agirait comme transporteur du métal ;

2° ou bien une fonction enzymatique est stimulée, par exemple, la phosphatase alcaline intestinale qui aide à l'absorption du Ca et du Sr (à noter cependant que les expériences de Bodansky semblent en contradiction avec cette dernière hypothèse).

En tout cas, sur les 18 acides aminés essayés, absorbés en même temps que les minéraux, la lysine et l'arginine se sont révélées les plus efficaces pour favoriser l'absorption du calcium. La D lysine est aussi efficace que la forme L. La configuration spatiale ne joue donc pas.

Pour élucider le mécanisme intime de l'action de la lysine dans l'absorption du calcium, Wasserman et ses Coll. ont, en 1957, poursuivi leur expérience comparativement chez le rat et le poulet, en étudiant l'interaction de divers facteurs tels que la vitamine D. Lorsque vitamine D et lysine sont administrés simultanément, la rétention totale du calcium dans l'os est plus grande que si ces deux facteurs étaient administrés séparément. Le rat répond de façon additive à l'acide aminé et la vitamine. D'ailleurs, la fixation plus importante de calcium confirme la multiple action de la vitamine, à savoir sur l'absorption, la fixation et l'excrétion du Ca.

Lactose et lysine ont également un effet additif, ce qui semblerait indiquer une analogie d'action avec le système vitamine - lysine.

Or, d'après Wasserman, le poulet répond différemment puisque lysine et arginine semblent dans action chez ce volatile soumis à un régime rachitigène. Le lactose est également sans effet ; ici, seule la vitamine D agit. Ces différences entre le rat et le poulet conduisent à penser que la lysine, comme les autres facteurs envisagés, agissent plutôt soit sur le métabolisme intestinal, soit en stimulant les sucs digestifs qui agiraient sur l'absorption.

CHAPITRE XIV

Lysine et caries dentaires

Mc Clure fut un des premiers à constater que des caries dentaires apparaissaient chez des rats blancs nourris avec des régimes à base de céréale ou de poudre de lait écrémé. Le fait de traiter ces aliments à la chaleur sèche augmentait encore leur propriété cariogène. Lorsqu'on donne ces régimes aux jeunes animaux, leur croissance est médiocre, celle-ci devient normale lorsqu'on ajoute un supplément en lysine. Dès lors, il apparut que la carence en lysine devait jouer un grand rôle dans le pouvoir cariogène de ces régimes.

En 1955, Mc Clure et Folk essaient l'action de la supplémentation en lysine des régimes à base de céréale ou de poudre de lait ; ils arrivent au résultat suivant : un supplément de 2,50 % de DL lysine au régime de céréales réduit à la fois l'incidence et la sévérité des caries. Il en est de même en supplémentant le régime de poudre de lait. Les auteurs donnent les chiffres suivants :

— réduction de 59 % du nombre des caries,
— » » 78 % du nombre de dents cariées,
— » » 83 % quant à la sévérité de la carie.

Il est à noter que les caries produites par ces régimes sont extensives et intéressent les surfaces lisses des dents comme celles observées chez l'homme. Notons aussi que les diètes employées ne contenaient pas un excès de sucre dont le rôle cariogène est bien connu.

Etant donné la relation bien établie entre le traitement par la chaleur de certaines protéines alimentaires et la destruction de la lysine utilisable, le rôle de l'absence de cet acide aminé dans la production des caries devint d'un grand intérêt. La supplémentation des deux régimes de Mc Clure et Folk corrobora de façon frappante l'hypothèse qu'avait suscitée les expériences de carence.

En 1957, Bavetta et Mc Clure poursuivirent l'étude du facteur protéique dans la production des varies expérimentales du rat. Ils étudièrent successivement l'effet des régimes à base de caséine et de zéine à des taux différents.

Pour 13 % de caséine, on a des caries nombreuses et sévères ; en chauffant cette caséine avec du lactose (destruction de la lysine), on augmente encore l'incidence et la gravité de ces caries.

Pour 24 % de caséine, Bavetta et Mc Clure constatent une réduction du nombre et de la sévérité des caries ; mais dans ce cas, le chauffage n'entraîne pas une recrudescence significative des caries.

Deux interprétations sont permises : ou bien le pourcentage total intervient pour prévenir la carie, ou bien il faut incriminer la lysine qui se trouve en quantité insuffisante dans le premier cas, alors que dans le second cas, la quantité de lysine disponible est juste suffisante pour exercer son effet inhibiteur vis-à-vis des caries.

En utilisant des régimes à base de zéine, protéine bien connue pour être déficitaire en lysine, on constate que les jeunes dats qui en sont nourris ne se développent pas et présentent des caries dentaires. On constate que la supplémentation en lysine de cette diète s'accompagne d'une reprise de la croissance et d'une diminution du nombre de caries. Cependant, il est à remarquer que le pourcentage de lysine ajouté qui induit une croissance optimum n'est pas le même que celui qui empêche l'apparition des caries. En outre, il est à remarquer que le pourcentage protéique total doit intervenir ; ainsi, on arrive à supprimer complètement les caries dentaires en donnant une diète contenant 24 % de zéine et un supplément de 1 % en lysine (Bavetta).

Par ailleurs, Mc Clure et Folk essayèrent de supplémenter leurs régimes avec de l'arginine et de l'histidine. Ils n'observèrent aucune influence sur les caries dentaires. Selon ces auteurs, seule la L lysine aurait un effet préventif vis-à-vis des caries, la forme D serait sans action.

Le problème du mécanisme de l'action de cet acide aminé n'est pas des moins ardus. Bavetta pense qu'une carence en lysine entraîne une atteinte dégénérative de la dentine.

On s'est demandé également si la lysine agissait localement dans la cavité bucale ou bien par l'intermédiaire du métabolisme général. C'est pourquoi Mc Clure a apporté la lysine par des voies différentes, à savoir la voie orale, la voie parentérale et la voie du tube gastrique. Il s'est avéré qu'en donnant la lysine par l'intermédiaire du tube allant directement dans l'estomac, on obtenait le meilleur effet cariostatique. Ceci est assez curieux mais prouve bien que la lysine n'agit pas dans la cavité bucale. Toute interprétation semble hasardeuse, nous n'en oserons pas.

Très récemment, Mc Clure a repris ses expériences chez l'animal en utilisant toujours des régimes à base de céréales. Que la lysine soit le facteur limitant de la croissance dans la protéine du blé ne fait pas de doute, mais il est à noter que les régimes à base de céréales sont aussi déficients en cal-

cium et pauvres en phosphore. Il faut donc supplémenter la protéine du blé en lysine et en sel phosphocalcique.

Quelle que soit la forme sous laquelle on apporte la protéine du blé par exemple (farine, pain, biscuit), on observe un fort pourcentage de caries dentaires. En passant à l'autoclave la farine du blé mélangée à du lactose, le nombre et la sévérité des caries sont bien augmentés. Que l'on supplémente ce régime avec de la lysine ou des sels minéraux, on réduit considérablement et à peu près dans les mêmes proportions son pouvoir cariogène. Si l'on apporte simultanément ces deux facteurs, les résultats sont encore meilleurs.

On pourrait penser que l'effet cariostatique de la lysine est lié à son influence dans l'absorption intestinale des sels minéraux et du calcium en particulier (Wasserman). Le manque de lysine entraînerait une baisse de l'absorption du calcium et de ce fait l'apparition d'une mauvaise calcification dentaire. Mais cette hypothèse ne semble pas devoir être retenue car le taux de calcium dentaire s'est avéré normal et sans rapport avec les caries qui se développent au cours des diètes carencées.

Selon Mc Clure, le $Ca\,CO_3$ ou le PO_4HCa, seuls, n'empêcheraient pas l'apparition des caries, alors que le PO_4H_2Na aurait un effet préventif très net dans les régimes à base de céréales.

Quoiqu'il en soit, la carence d'un acide aminé dans la production des caries dentaires est un phénomène assez inattendu. La lysine aurait-elle un rôle anti-carie spécifique ? Les expériences que nous avons relatées semblent le démontrer. Le mécanisme de son action est en tout cas bien mystérieux.

CHAPITRE XV

Action sur la structure et la composition chimique de l'os

Lorsque les besoins de croissance ne sont pas satisfaits, on observe chez les animaux d'expérience un retard dans l'ossification des cartilages de conjugaison. L'épaisseur de la corticale osseuse est diminuée par rapport aux témoins. L'ostéogénèse se fait mal par suite d'une diminution du nombre et de l'activité des ostéoblastes. La calcification semble normale si sels minéraux et vitamine D sont apportés en quantité suffisante. Mais lors d'une carence en lysine, on a décrit des anomalies histologiques intéressant la matrice protéique de l'os. (BAVETTA).

En ce qui concerne la moelle osseuse, chez des rats soumis à une diète à base de gliadine, l'histologie a révélé la présence anormale de graisses (HARRIS).

ROHDENBURG a déterminé les variations de la composition chimique de l'os chez les jeunes rats de 21 jours recevant des diètes supplémentées avec des taux gradués de lysine.

L'expérience dure 5 semaines. Les rats sacrifiés, on prélève les tibias et on extrait les graisses à l'appareil de SOXLET.

Diète	Poids tibia (g.)	% de lysine diète	Gains de poids	% Eau	% Graisse	% Cendre	% Protéine
Son	1,76	0,29	84	38,03	4,39	36,5	19,3
Son + 0,2 %.	2,18	0,45	143	38,5	3,12	36,8	20,6
Son + 0,5 %.	2,56	0,69	186	39,5	2,39	38,5	21,3
Son + 1,0 %.	2,55	1,09	187	39,1	2,70	36,2	20,1
Stock Diète	2,7	1,10	204	40,06	2,32	36,09	19.8

(d'après ROHDENBURG)

L'apport de sels minéraux, vitamines et graisses est le même dans chaque diète.

Ces résultats montrent que le contenu en lipides du tibia est relativement bas lorsque le taux optimum de lysine requis pour la croissance est alloué aux jeunes rats. Lorsque le régi-

me est carencé, la croissance est retardée et les lipides s'accumulent dans la moelle osseuse. On remarque également que la teneur en eau et en protéines sont diminuées dans les cas de carence.

Le phénomène de l'accumulation de graisses dans la moelle, lors d'une carence en lysine, nous rappelle ce que nous avons vu à propos du foie. Il confirme l'importance du rôle que la lysine doit jouer dans le métabolisme des lipides.

REFERENCES

BAVETTA L. A., BERNICK S. J. — *J. Am. Dent. Assoc.* (1955) V. 50, p. 427.

BAVETTA L. A., Mc CLURE F. J. — Protein Factors and experimental rat caries. *J. Nutrition* (1957), n° 63, pp. 107 à 117.

BODANSKY Oscar. — Effets inhibiteurs de la D L alamine, acide L glutamique et L lysine, histidine sur l'activité des phosphatases de l'intestin, de l'os et du rein. *J. Biol. Chem.* n° 165, p. 605 (1946).

FOURNIER P. (1955). — De l'action métabolique des glucides de structure. *Compte rendu Acad. Sc.* 240, pp. 115 à 117.

HAGGAR R., KINNEY T. D., KAUFMANN N. (1955) - Bône. — Healing in lysine deficient rats. *J. Nutrition* n° 57, pp. 305 à 317.

HARRIS H. A., NEUBERGER A., SANGER F. (1943). — Lysine deficiency in young rats. *Biochem. J.* n° 39, p. 203.

LENGEMANN F. W., COMAR C. L., WASSERMAN R. J. (1957). — Absorption of calcium and strontium from mil and non milk diets. *J. Nutrition* n° 61, p. 571.

LEHMAN H., POLLACK L. (1941-42). — The influence of amino acids on transfer of phosphates in muscle extract and on the solubility of Mg + + and Ca + + salts. *J. Physiol.* n° 100, pp. 17-18.

Mc CLURE F. J. — Wheat cereal diets, rat caries, lysine and minerals. Mise en évidence de l'action bénéfique de la lysine, Ca, CO_3, PO_4 H_3 Na sur les caries dentaires provoquées par des régimes à base de céréales. *J. Nutrition* 1958, n° 65, pp. 619 - 631.

Mc CLURE F. J. — Effect of lysine procided by different routes or cariogenicity of lysine deficient diet. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* n° 96, p. 631 (1957).

Mc CLURE F. J., FOLK J. E. (1955). — Lysine and cariogenicity of two experimental diet. *Science* n° 122, p. 577.

ROHDENBURG E. L. — Fat deposition in rat tibia due to lysine deficiency. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (1959), n° 98, pp. 835 - 836.

TUBA J., DICKIE N. (1955). — The role of al aline phosphatase in intestinal absorption. The effect of various proteins ou levels of the enzymes in intestinal mucosa. *Canad. J. Biochem. Physiol.* n° 33, pp. 89 - 92.

WASSERMANN R. H., COMAR C. L., NOLD M. N. — The influence of aminoacids and other organic compounds on the gastro intestinal absorption of Ca 45 et Sr 89, in the rat (1956). *J. Nutrition* n° 59, pp. 371 - 383.

WASSERMANN R. H., COMAR C. L., SCHOOLEY J. C. et LENGERMANN F. J. — Interrelated effects of lysine and other dictary factors on the gastro intestinal absorption of Ca 45 in the rat and chick. *J. Nutrition* n° 62, pp. 367-376 (1957).

CHAPITRE XVI

La Lysine dans l'équilibre électrolytique

Les deux fonctions aminées de la lysine confèrent à cette molécule un fort caractère basique comme en témoignent d'ailleurs les valeurs du pK et du point isoélectrique :

pK_1 (NH_3+ en position alpha)	8,95
pK_2 (NH_3+ en position epsilon)	10,53
point isoélectrique	9,74

Dans le milieu intérieur, la lysine va donc agir en tant que cation sous la forme $R — NH_3+$ et on entrevoit dès lors les possibilités d'intervention de cet acide aminé dans la régulation de l'équilibre ionique plasmatique, et tout particulièrement dans la répartition des cations majeurs potassium et sodium.

Eckel, Norris et Pope ont soumis des rats à une diète carencée en potassium, tout en injectant de la doca pour compléter la déplétion potassique, les animaux recevant par ailleurs des protéines à volonté. Au bout de quelques jours, on constate une diminution de la teneur en potassium des cellules musculaires. Des analyses soigneuses ont montré que cette diminution du potassium était compensée par un accroissement de l'azote aminé cellulaire, essentiellement sous forme de lysine. Les auteurs constatent que les animaux traités par la doca grossissent aussi bien que les témoins, ils en concluent que l'hypotaliémie n'est pas responsable de l'inhibition de l'anabolisme protéique, mais un autre facteur inconnu.

Les mêmes auteurs ont réalisé une contre-expérience en apportant une surcharge en potassium : chez les rats mis préalablement en état de déplétion potassique, un apport brusque de potassium entraîne une fuite cellulaire des bases hexoniques et tout particulièrement de la lysine qui s'étaient accumulés dans la cellule pendant la période de carence potassique. Ces expériences confirment l'existence de réactions d'échanges lysine-potassium d'où semble pouvoir découler une notion de suppléance ou de compétition.

Est-ce qu'un apport excédentaire de lysine peut toucher le potassium intra-cellulaire dans une diète normale ? Eckel

et ses Coll. ont constaté que dans ce cas, la lysine s'accumule dans la cellule musculaire sans fuite de potassium ; il se produit donc une augmentation du potentiel cationique intracellulaire.

Au niveau du rein, l'excrétion du potassium est élevée durant les quatre premiers jours d'un régime carencé en K. Un apport supplémentaire de lysine augmente la fuite urinaire du K alors que l'apport d'une base minérale comme le chlorure d'ammonium la diminue.

Les possibilités de suppléance de la lysine par le potassium ont été envisagées par Gershoff et Coll. qui expérimentent sur des rats l'effet de diverses diètes équilibrées contenant des taux différents de K et de lysine.

	Lysine	Potassium	Gain de poids
Diète N° 1	0,28 %	0,14 %	19 g.
» 2	0,28 %	0,72 %	20 »
» 3	0,53 %	0,14 %	101 »
» 4	0,53 %	0,72 %	108 »
» 5	1,28 %	0,14 %	190 »
» 6	1,28 %	0,72 %	205 »

L'expérience dure 6 semaines au bout desquelles on sacrifie les animaux et on détermine les taux du Na et du K, de l'azote Kjeldahl et de l'azote aminé au niveau des différents tissus, et on procède à divers examens histologiques.

Les rats soumis à la diète 1 ont perdu très rapidement leurs poils surtout au niveau des épaules et du dos. Les rats soumis à la diète 2 qui comportent la même quantité de lysine mais beaucoup plus de potassium présentent une alopécie moins importante. Il semble donc que l'apport du K ait partiellement compensé un déficit en lysine tout au moins au niveau des phanères. Par contre, les rats des groupes 1 et 2 présentent à l'histologie une atteinte identique de l'épiderme et de ses annexes. Les autres groupes en présentent par contre aucune atteinte. La surcharge lipidique périportale induite par la carence en lysine semble légèrement moins importante dans le groupe 2 qui a reçu un supplément de potassium.

Les rats des groupes 1 et 2 présentent une égale atrophie testiculaire avec absence de maturation des spermatozoïdes et en outre de multiples infiltrations lymphocytaires du myocarde et du parenchyme rénal traduisant l'inefficacité du potassium pour suppléer une carence en lysine au niveau de ces tissus nobles.

En définitive, c'est uniquement au niveau de la peau que semble possible une certaine suppléance de la lysine par le potassium.

Le potassium est un ion essentiellement intra-cellulaire, l'organisme possède un capital de 3.600 meq chez l'homme et 3.000 chez la femme. Dans une alimentation normale apportant quotidiennement de 50 à 150 meq de potassium, dont 90 % sont excrétés dans les urines, un déficit primitif en K est difficilement concevable. Cependant, il existe plusieurs causes de déplétion potassique dont les principales sont :

les traitements cortisoniques,
les stress opératoires,
la décompensation diabétique,

et surtout, les cures de diurèse par diurétiques majeurs comme la chlorothiazide.

Au cours de toutes ces causes d'hypokaliémie, il serait intéressant de connaître les effets suscités par un supplément de lysine.

*
* *

N. B. — Nous avons vu que la lysine s'accumule dans la cellule musculaire sans fuite de potassium. Ce phénomène peut-il avoir une répercussion sur l'activité contractile du muscle ? C'est possible, mais il est peu probable qu'une surcharge en base organique dans le muscle affecte le potentiel d'action qui traduit son activité, puisque les concentrations en Na et K, de part et d'autre de la membrane cellulaire, semblent respectées.

REFERENCES

ECKEL R. E., NORRIS J. E., POPE C. E. — Basic amino acid as intracellular cation in K déficiency. *Am. J. Physiol.* (1958), n° 193, pp. 644 à 652.

GERSHOFF S. N., COUTINO Abath, ANTONOWICZ, MAYER, SHEN, ANDRUS. — Some effects related to the potassium and lysine in take of rats. *J. Nutrition* n° 67, pp. 29 à 39 (1959).

DEUXIEME PARTIE

Travaux personnels

Aux termes de cet essai de mise à jour des connaissances actuelles sur la lysine, on peut se rendre compte que, d'une part, l'action de la lysine chez l'adulte et le vieillard n'a pas fait l'objet de nombreux travaux cliniques et que, d'autre part, les expériences réalisées chez l'animal nous portent à croire que cet acide aminé doit jouer un rôle physiologique complexe, en particulier, il doit agir sur le métabolisme des protides et des lipides et il est peut-être un agent de prévention de la stéatose hépatique.

Il nous a paru intéressant de consacrer une partie de notre travail expérimental à la vérification de l'action possible de la lysine dans la prévention de la stéatose hépatique chez le rat recevant un régime hyperlipidique. Dans une deuxième partie, nous avons tenté par des essais cliniques de confirmer l'action anabolisante de cet acide aminé dont on sait depuis longtemps qu'il est un facteur de croissance mais qui a encore été peu étudié chez l'adulte et chez le vieillard. Enfin, dans un dernier temps, nous discuterons des modalités d'action et de la valeur de la lysine en thérapeutique.

L'exploitation des résultats obtenus au cours de l'expérimentation chez l'animal et des essais chez l'homme a été menée selon les techniques habituelles de statistique biologique et nous avons établi successivement :

— les moyennes

— les déviations standards (SD)

— le coefficient de variabilité $\frac{(100\ SD)}{M}$

qui nous ont permis ensuite d'estimer la signification des différences entre les moyennes, en suivant la méthode du *t* de STUDENT.

Par ailleurs, nous avons calculé les coefficients de corrélation selon la méthode de FISHER et nous avons quelque-

fois établi les degrés d'association suivant la méthode des tests d'association et d'indépendance.

Nous supposons connues les techniques d'application de ces méthodes, nous renvoyons éventuellement le lecteur aux ouvrages de biologie statistique et en particulier à celui de M. LAMOTTE : « Introduction à la biologie quantitative » (Masson et C^ie - 1948).

*
* *

Nous avons utilisé dans notre expérimentation un soluté buvable de monochlorhydrate de lysine DL, présenté en ampoules dosées à 1 g., qui nous ont été aimablement fournies par M. G. NEGREVERGNE, Président-Directeur Général des Laboratoires SARGET.

*
* *

A - Expérimentation animale :

Ce travail a pu être réalisé grâce à l'aide efficiente du Docteur J.-Cl. GARRIGUES, Chef du Laboratoire d'Hormonologie et de Métabologie, de la Chaire d'Endocrinologie Médicale du Professeur J. VAGUE.

Les coupes histologiques des foies ont été réalisées et interprétées grâce à l'amabilité et la complaisance de M. le Médecin Commandant GUYOMARC'H et de M. le Docteur M. TOGA, Chargé de Cours à la Faculté de Médecine.

B - Essais chez l'homme :

Nous n'avons retrouvé, dans la littérature, que peu de travaux ayant trait à l'action de la lysine chez l'adulte et le vieillard. Rappelons cependant le travail d'ALBANÈSE que nous avons relaté en détail dans la première partie et la thèse de D. LAMBLIN (Paris). Ce dernier, après avoir étudié un mélange vitaminique contenant de la L. lysine, est arrivé aux conclusions suivantes :

« Le monochlorhydrate de L. lysine se présente comme une intéressante médication du type complément nutritionnel, dont les indications comprennent : les troubles de la croissance, les troubles de la balance azotée et de l'anabolisme protidique, les asthénies et les anorexies du sujet jeune aussi bien que du sujet adulte ou âgé ». « Aucune contre-indication ».

Nous avons voulu réaborder le problème par des voies nouvelles selon des modalités différentes dans plusieurs services hospitaliers. Nous tenons à remercier particulièrement ici :

— Monsieur le Docteur Pierre BATTESTI, Médecin des Hôpitaux, qui a bien voulu nous ouvrir son service de l'Hôpital Sainte-Marguerite pour notre première série d'essais.

— Monsieur le Professeur Marius AUDIER, Médecin des Hôpitaux, qui nous a permis d'utiliser quelques malades de son service.

— Messieurs les Médecins Colonels MULLET et CHARMOT, Médecins des Hôpitaux Militaires.

— Monsieur le Professeur Jean VAGUE, Médecin des Hôpitaux, qui nous a ouvert son service de l'Hôpital Saint-Joseph.

— Messieurs les Docteurs R. FRANÇOIS et J. LOREC, Médecins de l'Hospice de Vieillards de Montolivet.

*
* *

MISE EN EVIDENCE D'UN EFFET HEPATOPROTECTEUR DE LA LYSINE AU COURS DE DIETES HYPERLIPIDIQUES CHEZ LE RAT ADULTE MALE

Il nous a paru intéressant d'étudier l'effet d'une supplémentation en lysine sur la composition chimique du foie de rats adultes mâles au cours de différents régimes surchargés en lipides, et de confronter ces résultats avec les données de l'examen histologique.

En effet, il est actuellement bien établi que les divers systèmes enzymatiques du foie subissent au cours des hépatites expérimentales une baisse intense et précoce de leur activité : le régime hypoprotidique détermine au niveau du foie la diminution de l'activité de l'arginase, de l'aminoacidoxydase, de la succinodeshydrogénase, de la xanthinoxydase, des phosphatases, des cholestérolases, de la catalase, de la cytochromoxydase et du rhodanèse. Il est logique d'admettre que cette baisse de l'activité enzymatique conditionne les lésions biochimiques et histologiques du parenchyme hépatique, et tout particulièrement lorsqu'un régime vient majorer les effets de la carence protidique.

Sans nous dissimuler les objections de technique nutritionnelle que peut susciter notre protocole expérimental, nous avons procédé de la manière suivante :

— 5 lots de deux rats adultes mâles, de poids à peu près identiques ont été constitués, et chacun de ces lots a été soumis pendant 30 jours à l'une des diètes suivantes :

LOT 0 - Diète standard : Eau et salades à volonté + Totalimént + 2 cuillères à soupe par semaine de lait concentré sucré.

A — Lot 1 - Eau + salades + Margarine du commerce à volonté.

B — Lot 2 - Diète 2 - Eau + salades + mélange de margarine et de lysine à raison de 10 g. de monochlorhydrate de lysine par 500 g. de margarine, le tout à volonté.

C — Lot 3 - Diète 3 - Eau + salades + mélange en parties égales de Margarine et de Totaliment, à volonté.

D — Lot 4 - Diète 4 - Eau + salades + mélange à parties égales de Margarine et de Totaliment + 10 g. de monochlorhydrate de lysine par kilog. de mélange.

Les rats mis en expérimentation étaient depuis plus de deux mois soumis à la diète standard décrite plus haut. Les différents mélanges de margarine, de totaliment, de lysine, ont été réalisés par fusion préalable de la margarine, incorporation des autres éléments et pétrissage ; les différents régimes étaient distribués deux fois par jour aux animaux, mais on attendait chaque fois que la précédente ration allouée ait été complètement utilisée.

Les animaux étaient pesés d'abord tous les 3 jours, puis tous les cinq jours, à la même heure et avant la ration du matin ; ils ont été sacrifiés au trentième jour, le foie a été prélevé. Un échantillon de foie a été réservé à l'examen anatomo-pathologique, le reste a servi aux examens biochimiques, selon les modalités suivantes :

1. - Extraction au Kumagawa, pendant 18 heures, par un mélange alcool-éther.
2. - Récupération de la phase lipidique totale qui est pesée.
3. - Saponification, extraction de l'insaponifiable qui est pesé, et libération des acides gras.
4. - L'insaponifiable est mis en solution dans l'éther de pétrole et on pratique les dosages suivants :
   Cholestérol : Technique Lieberman-Salkowski.
   Cétosteroïdes : Technique Callow, modifiée.
   Cétosteroïdes totaux : Méthode originelle de Gornall et Mac Donald.
   Chromogènes Heard et Sobel : Méthode originelle Heard et Sobel.
5. - Le résidu d'extraction a été séché, puis pesé.
6. - Les acides gras insaturés ont été dosés au spectrophotomètre Jobin et Yvon, dans l'ultra-violet en prenant comme étalon l'acide linolenique et l'acide linoléique, et cela à partir des acides gras libérés après saponification, extraction de l'insaponifiable, acidification du milieu résiduel, et finalement récupération des acides gras.

DISCUSSION DES RESULTATS

A - Variations pondérales au cours de l'expérience : Tableau 1.

Nous avons représenté dans le tableau 1 les pourcentages de variations pondérales par rapport au poids initial, à des temps différents de l'expérience.

On constate que les rats soumis à la diète 1 qui ne comprend que de la margarine amorcent dès les premiers jours une diminution de poids régulière qui se poursuit inexorablement jusqu'au trentième jour, où elle atteint alors 36 9 % du poids initial, les animaux sont cachectiques, le poil est terne, hirsute et clairsemé.

Les rats soumis à la diète 2, margarine + 2 % de lysine, semblent au départ maigrir plus vite que ceux de la diète 1 et cela jusqu'au quinzième jour ; l'amaigrissement se ralentit alors, pour atteindre à la fin 26,9 %, les rats sont aussi nettement cachectiques, mais curieusement la fourrure est moins atteinte.

TABLEAU I

Variations pondérales, suivant la diète chez les rats en expérimentation

	DIETE 1	DIETE 2	DIETE 3	DIETE 4
POIDS INITIAUX	195 g	200 g	205 g	200 g
T 0	0 %	0 %	0 %	0 %
T + 3	- 5,2%	- 7,9%	- 3,0%	+ 4,1%
T + 5	- 11,0%	- 16,1%	- 7,2%	+ 2,9%
T + 8	- 14,9%	- 16,1%	- 3,0%	+ 2,9%
T +10	- 20,4%	- 21,0%	- 4,8%	0 %
T +15	- 27,5%	- 24,4%	- 1,3%	- 1,1%
T +20	- 33,0%	- 26,9%	- 1,3%	- 0,3%
T +25	- 35,6%	- 26,9%	- 1,3%	- 0,9%
T +30	- 36,9%	- 26,9%	- 1,3	- 0,9

Le lot 3 qui reçoit Margarine + Totaliment, ne présente pas des variations de poids appréciables, toutefois à signaler une diminution significative de 7,2 % vers le cinquième jour,

amaigrissement qui est ensuite partiellement compensé, à noter toutefois que le poids reste toujours inférieur au poids initial, ce que l'on peut attribuer à des troubles intestinaux (régime hyperlipidique), suivi d'un appétit inconstant.

Les rats soumis à la diète 4 qui comprend Margarine + Totaliment + 1 % de lysine, semblent amorcer au départ une élévation de poids qui se termine au dixième jour, les poids reviennent alors légèrement inférieurs aux valeurs initiales sans que d'ailleurs, comme dans la diète 3, cet amaigrissement soit très significatif, il semblerait que la lysine retarde ici l'apparition des phénomènes d'intolérance digestive ou gustative aux graisses.

B - Etude des modifications chimiques du foie.

Les résultats sont rapportés dans le tableau 2, et il nous a paru utile de les exprimer en milligramme pour 100 grammes de poids vif de rat, plutôt que de les rapporter au poids du foie non sec.

Nous pouvons faire les constatations suivantes, basées d'ailleurs sur l'analyse statistique des résultats selon la méthode de STUDENT.

1. - *Poids des foies et résidu d'extraction.*

Pas de variations statistiquement significatives, suivant la diète, sauf pour les foies des rats soumis à la diète 4 dont le poids relativement élevé, associé avec un taux de résidu d'extraction normal tendrait à signifier la présence en plus grande quantité de substances non lipidiques, solubles cependant dans le mélange d'extraction éthéro-alcoolique.

2. - *Lipides totaux et acides gras insaturés diéniques et triéniques.*

Les lipides totaux montrent des variations significatives suivant la diète. Seule les diètes 3 et 4 ne se différencient pas entre elles. On trouve une accumulation très majorée de lipides dans le foie lorsque la margarine est donnée seule. Par contre, dès que l'on ajoute de la lysine, le taux redevient presque normal.

Les diètes 3 et 4 qui ne se différencient que par leur teneur en lysine, 1 % pour la diète 4, entraînent une accumulation de graisses à peu près identique, supérieure à celle que l'on retrouve dans le régime standard, ou lorsque la diète ne comprend que margarine et lysine ; nous pensons que cela est dû au fait que les régimes 3 et 4 sont caloriquement plus riches, et comportent une proportion importante de glucides apportés par le Totaliment, dont l'utilisation est majorée par suite de la très forte proportion de lipides.

TABLEAU II

Composition du foie

Valeurs exprimées en mg. par 100 g. de rat

	DIETE STANDART	DIETE I	DIETE 2	DIETE 3	DIETE 4
FOIE (poids humide)	5.3I0	5.466	5.960	6.I37	6.090
RESIDU d'EXTRACTION	I.630	I.492	I.287	I.290	I.4I0
LIPIDES TOTAUX	I37	222	I56	I64	I66
DIENE	22	4	I9	26	30
TRIENE	8	0	3	II	5
INSAPONIFIABLE	62	I29	59	I02	78
CHOLESTEROL	I5,400	27,280	I6,I00	27,600	22,070
I7-CETOSTEROIDES	0,2I0	0,387	0,I88	0,204	0,286
CETOSTEROIDES totaux	I,426	2,7I0	I,475	I,700	2,028
CHROMOGENES HEARD ET SOBEL	4,402	8,I27	4,425	7,440	6,000

TABLEAU III

Composition centésimale de l'insuponifiable

	DIETE STANDARD	DIETE I	DIETE 2	DIETE 3	DIETE 4
INSAPONIFIABLE	I00%	I00%	I00%	I00%	I00%
CHOLESTEROL	24,8%	22,7%	27,3%	27,I%	28,3%
I7-CETOSTEROIDES	0,34%	0,30%	0,32%	0,20%	0,38%
CETOSTEROIDES totaux	2,3%	2,I%	2,5%	I,7%	2,6%
CHROMOGENES HEARD ET SOBEL	7,I%	6,3%	7,5%	7,3%	7,7%

L'étude de la teneur en acide gras insaturés diéniques et triéniques nous semble intéressante car elle montre bien qu'au fur et à mesure que le taux de protéines augmente dans le régime, le foie contient de plus en plus d'acides gras insaturés. Sans vouloir entrer dans le débat du rôle des acides gras insaturés dans la prévention de la stéatose, nous pensons pouvoir dire que leur taux est au niveau du tissu hépatique un témoin fidèle des capacités fonctionnelles des

divers systèmes enzymatiques ; d'autre part, l'étude du rapport diène/triène peut, à notre avis, renseigner sur les possibilités d'utilisation des lipides dans l'anabolisme général et particulièrement sur l'intégration des radicaux acetyl dans le cycle de KREBS.

Il nous paraît utile d'expliciter dans le tableau ci-dessous à la fois le pourcentage de variations des lipides totaux des diènes et des triènes, ainsi que les valeurs du rapport diène/triène :

	Diète standard	Diète 1	Diète 2 Lysine 2 %	Diète 3	Diète 4 Lysine 1 %
	—	—	—	—	—
Lipides totaux .	100	+ 62 %	+ 14 %	+ 19 %	+ 18 %
Diènes . .	100	— 81 %	— 13 %	+ 18 %	+ 36 %
Triènes .	100	— 100 %	0	+ 266 %	+ 66 %
Diènes / Triènes	7,3	?	6,3	2,3	6,0

Il semble ressortir de ces chiffres que l'amélioration du taux de conversion des triènes en diènes est fonction de la teneur en lysine du régime, tout au moins lorsqu'il comporte une très forte surcharge en graisses pour la plupart, d'ailleurs saturées, et c'est par cette action sur l'insaturation des graisses qu'à notre avis peut s'expliquer la diminution des lipides totaux du foie, au cours de la supplémentation du régime en lysine.

3. - *Insaponifiable :*

Les taux d'insaponifiable pour 100 g. de rat sont très différents suivant la diète ; cependant si l'on considère la proportion d'insaponifiable dans les lipides totaux, on arrive aux valeurs suivantes :

Diète standard	48 %
Diète 1	58 %
Diète 2	38 %
Diète 3	62 %
Diète 4	40 %

Ce qui tendrait à prouver que le régime hyperlipidique et hyperprotéique (Diète 3), augmente nettement la proportion d'insaponifiable, alors que lorsque la lysine est utilisée seule (Diète 2), ou associée avec le Totaliment (Diète 4), cette proportion diminue.

Pour mieux expliciter ces modifications de l'insaponi-

fiable, nous avons dans le Tableau 3 représenté la composition centésimale, en stérols ou stéroïdes dosés, nous constatons que, mis à part le Régime 1 qui ne comprend que de la Margarine, au cours des auteurs diètes, la proportion de cholestérol est à peu près identique ; mais si l'on considère les valeurs absolues (Tableau 2), il apparaît :

1. - Que la Margarine entraîne une nette accumulation de cholestérol, et des autres stéroïdes dans les graisses hépatiques.

2. - Que chaque fois que de la lysine est ajoutée dans la diète (Diète 2 et Diète 4), la teneur en cholestérol en 17 —Cétostéroïdes, en Cétostéroïdes totaux diminue ; ce qui tendrait à prouver que la lysine active d'une part la glycuroconjugaison des stéroïdes au niveau du foie, et que, d'autre part, pour le cholestérol, elle facilite son éviction de la cellule hépatique que ce soit par un processus d'activation des phénomènes d'estérification, ou par toute autre déviation métabolique.

Nous avons rapporté dans le tableau 2, la teneur du foie en chromogènes Heard et Sobel ; cette réaction est peu spécifique et dose, en principe, les groupements alpha-cétol, associé ou non à un deuxième hydroxyle, ou à une autre cétone ; finalement dans notre technique, la spécificité ne provient que de l'extraction par l'éther de pétrole, nous ne sommes pas certain de la nature stéroïdique des produits dosés, et il se pourrait que les chromogènes Heard et Sobel, correspondent aussi à des complexes lipido-glucidiques ; aussi, nous ne rapportons ces valeurs de Heard et Sobel que pour mémoire.

Au terme de cette étude chimique, il semble que la supplémentation en lysine des diètes hyperlipidiques se manifeste par des modifications évidentes du contenu lipidique de la cellule hépatique :

1. - Diminution des lipides totaux.

2. - Augmentation du taux des acides gras insaturés diéniques, avec retour à la normale du rapport diène/triène.

3. - Diminution très importante des stéroïdes et d'autre part du cholestérol.

Il semble donc que l'on puisse parler d'un véritable effet hépatoprotecteur de la lysine lors des surcharges en lipides ; il est cependant indispensable pour confirmer cette proposition de procéder à l'étude histologique des foies de rats mis en expérimentation.

ETUDE DES MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES DES FOIES

Nous tenons à remercier ici tout particulièrement Monsieur le Docteur Toga qui a bien voulu accepter d'examiner avec sa grande compétence d'anatomopathologiste, les diverses coupes de foie.

A 1 :

Le foie est profondément modifié par une dégénérescence cytoplasmique étendue de caractère autolytique. Les noyaux sont mieux conservés, quelques-uns pourtant montrent des lésions de cariolyse. Les vaisseaux sont considérablement dilatés. A noter de petits infiltrats inflammatoires disséminés prédominants au niveau des espaces portes. Il semble exister des lésions de stéatose mais l'importance des altérations autolytiques ne permettent pas d'interprétation certaine (mort spontanée de l'animal).

A 2 :

L'architecture est profondément modifiée par une dislocation des travées de Remak, prédominant au niveau des régions centro-lobulaires. Les cellules hépatiques présentent des images de dissolution du cyto-plasme, de spongiose. Il existe une surcharge vacuolaire apparemment de type lypoïdique, répartie assez diffusément à l'ensemble des lobules. Il existe une congestion très importante des espaces portes et une inflammation réactionnelle modérée.

B 1 :

La structure de la glande hépatique est remaniée par une dislocation des travées de Remak, et une dilatation considérable des espaces portes et des vaisseaux centro-lobulaires. Les cellules hépatiques présentent de très importantes altérations du cyto-plasme : vacuolisation extensive donnant un aspect en dentelle. Les éléments cellulaires qui comportent une dégénérescence vacuolaire du cyto-plasme ont le plus souvent un noyau intact. Ces lésions de surcharge sont diffuses, disséminés à l'ensemble des lobules. Il existe, par ailleurs, des altérations plus limitées prédominant au niveau de la région centro-lobulaire et caractérisées par une désintégration nucléaire avec liquéfaction cyto-plasmique de caractère toxique.

B 2 :

Le parenchyme hépatique montre une congestion modérée et des aspects diffus de surcharge vacuolaire du cytoplasme des cellules nobles. En dehors des images de surcharge, on n'observe pas de lésions appréciables.

C 1 :

Le parenchyme hépatique comporte des images de congestion vasculaire extrêmement importante et une infiltration lymphocytique des espaces portes. On note au niveau de quelques travées, des images de surcharge cytoplasmique d'intensité très modérée.

C 2 :

On observe au niveau des travées de Remak, des lésions hépatiques dont les noyaux sont à peu près conservés, mais qui comportent d'assez nombreuses vacuoles claires intracytoplasmiques.

D 1 :

Le parenchyme hépatique est profondément remanié par une dislocation des travées de Remak, électivement située autour des espaces portes alors que la région centro-lobulaire est plus ou moins préservée. Cette désorganisation architecturale s'accompagne de modifications cytologiques profondes : spongiose, liquéfaction du cytoplasme des cellules hépatiques, caryolyse plus rare. En quelques points, les lésions se réduisaient à la présence seulement de quelques vacuoles claires dans le cytoplasme. Il n'y a pas d'image inflammatoire.

D 2 :

On n'observe sur cet animal que quelques images de surcharge cytoplasmique des cellules nobles. Les noyaux sont à peu près indemnes.

En résumé :

En dehors des aspects de congestion vasculaire et des aspects inflammatoires périportals, on peut retenir deux séries d'altération :

1. - Des lésions d'hépatite toxique (liquéfaction du cytoplasme et cariolyse) à prédominance périportale, observées chez A 2, B 1 et D 1.
2. - Des images de surcharge vacuolaire du cytoplasme avec intégrité du noyau. Les préparations examinées n'ont pu être colorées qu'après inclusion dans la paraffine. Et on ne peut avoir la certitude que ces vacuoles sont de nature lipoïdique.

Mais les aspects morphologiques, leur distribution, sont tout à fait en faveur de cette hypothèse.

Pratiquement, tous les animaux présentent des lésions de surcharge à des degrés différents cependant. Selon l'im-

portance de la stéatose hépatique, on arrive au classement suivant :

A 1 et A 2	+ + + + +
B 1	+ + +
B 2	+ +
C 1	+
C 2	+
D 1	+ + +
D 2	+

Conclusions :

Les lésions que montrent les coupes histologiques ne correspondent pas seulement à des images de surcharge mais procèdent d'un caractère toxique qui peut être mis en œuvre par une carence ou l'apport d'un agent toxique.

Les images de congestion vasculaire ne sont peut-être qu'un artéfact car les animaux ont été sacrifiés par asphyxie chloroformique.

Le dosage des lipides totaux de chacun des foies correspond assez bien aux lésions de surcharge révélées par l'histologie. Les rats *A* soumis à la diète *1* sont très riches en lipides qui doivent être composés surtout de graisses neutres formées d'acides gras hydrogénés. En effet, le taux des acides gras insaturés (diène et triène) s'est montré extrêmement faible. La fraction insaponifiable comportant un fort pourcentage de cholestérol et de chromogène est exactement le double de l'insaponifiable trouvé dans le foie des rats soumis à la diète standard.

Tous ces résultats confirment la stéatose massive mise en évidence par l'histologie.

Chez les rats *B* soumis à la diète *2* comportant 2 % de lysine, la quantité de lipides extraits se rapproche du taux de lipides trouvés au cours de la diète standard, et en particulier, on remarque une élévation du taux des acides gras insaturés accompagné d'une baisse de la fraction insapinifiable.

Dans ce cas, l'histologie révèle semble-t-il un degré de stéatose plus important que ne le voudraient les résultats chimiques.

Cependant, les comparaisons entre les groupes A et les groupes B nous permettent de conclure qu'un faible pourcentage d'azote apporté sous forme de lysine exerce un effet hépato-protecteur certain vis-à-vis des régimes hyperlipidiques.

La diète *2* rend possible une survie des animaux alors que la diète *1* conduit les rats à la mort au bout d'un mois. Les modifications différentes de la fonction hépatique engendrée par ces deux diètes permettent de mettre l'accent sur

FIGURE N° 1

RAT A 2 (*faible grossissement*)

Architecture hépatique profondément modifiée : désorganisation des travées de REMAK. Stéatose à prédominance péri-portale, inflammation des espaces portes.

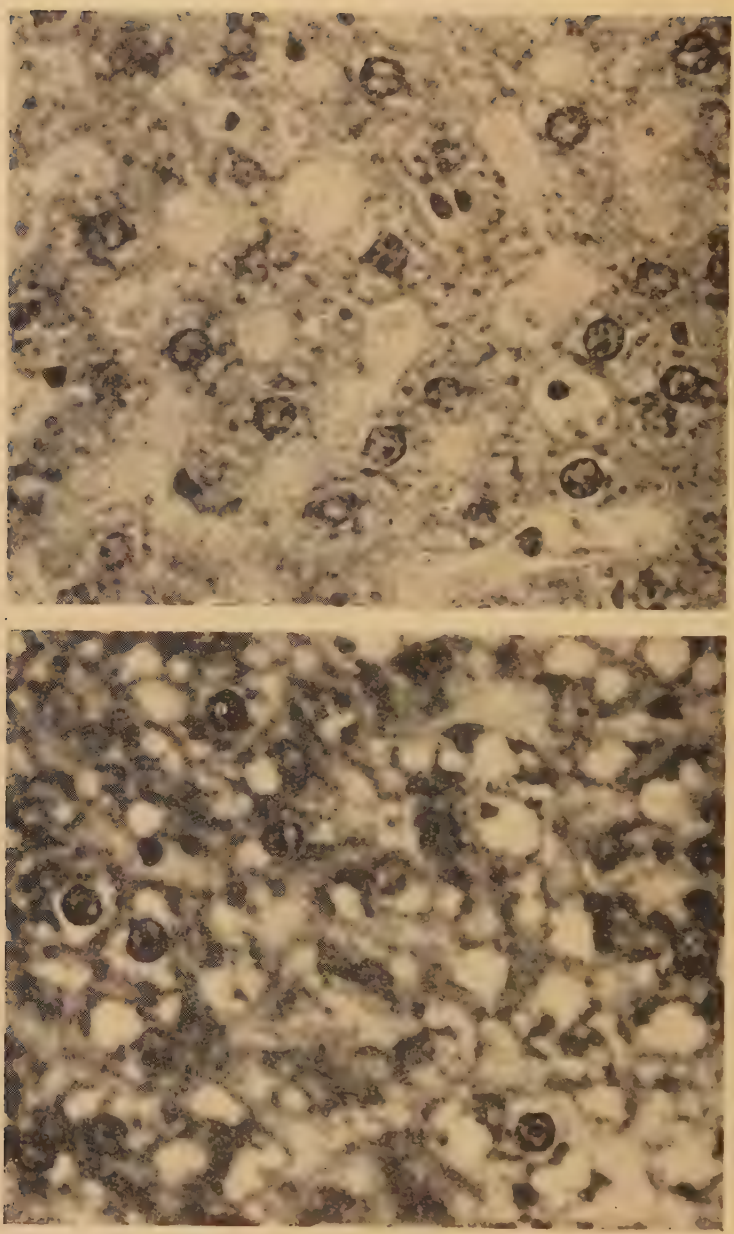


FIGURE N° 2
(*Fort grossissement*)
RAT D 2 (*en haut*)
Structure à peu près normale des cellules hépatiques.

RAT A 2 (*en bas*)
Surcharge vacuolaire massive (stéatose).
Quelques noyaux sont encore conservés.

l'importance métabolique des acides gras insaturés qui conduisent à l'estérification du cholestérol intra-hépatique et sa dégradation catabolique.

En résumé, au cours des diètes *1* et *2*, comportant 98 % de margarine, il se produit une stéatose hépatique avec amaigrissement jusqu'à la cachexie et la mort de l'animal. Au cours de ces régimes, un supplément de 2 % de lysine conduit à un amaigrissement moins rapide et à une altération moins grave de l'état général des animaux. En ce qui concerne le foie, nous nous apercevons, d'autre part, que la supplémentation empêche une accumulation excessive des graisses dans le foie et en particulier elle semble permettre la conservation d'un taux d'acide gras insaturé et de la fraction insaponifiable à une valeur sub normale.

Considérons maintenant les rats C et D soumis respectivement aux diètes 3 et 4 dont la dernière est supplémentée par 1 % de lysine.

Au cours des 10 premiers jours, on constate un amaigrissement des rats C alors que les rats D grossissent. L'amaigrissement des premiers est peut-être dû à la désadaptation de l'animal vis-à-vis d'un régime hyperlipidique (plus de 50 % de graisse). Les rats *D* au contraire prennent du poids, on peut attribuer ce fait à l'action de la lysine soit au niveau du tractus digestif soit au niveau du métabolisme général.

Du dixième au trentième jour, on observe une stabilisation du poids des rats C alors que les rats D perdent leur gain de poids initial.

A l'autopsie, nous avons constaté un panicule adipeux sous-cutané un peu plus important chez les rats D. Les foies étaient macroscopiquement normaux

Les lipides totaux extraits des foies C et D sont dans des proportions à peu près identiques, un peu au-dessus de la normale, ce qui est en accord avec l'examen histologique, excepté pour l'un des foies D qui présentait des altérations architecturales et cytoplasmiques de caractère toxique. A ce sujet, deux hypothèses sont possibles : ou bien la lysine a majoré un effet toxique venant de la margarine, ou bien il s'agit de lésions de caractère individuel dues à une des nombreuses maladies parasitaires ou infectieuses auxquelles le rat blanc est sensible. Cette dernière hypothèse nous semble la plus probable puisque l'autre foie D a montré une surcharge lipidique légère, comparable à celle trouvée dans les foies C.

Nous ne pouvons donc tirer de conclusion de l'étude histologique comparative des foies C et D qui correspondent aux diètes 3 et 4.

Le détail de la composition chimique des foies, révèle cependant des différences significatives concernant le rapport

diène/triène et les cétostéroïdes totaux, alors que les % en cholestérol et en chromogène sont à peu près identiques.

Le rapport diène/triène des foies D est presque égal à celui trouvé chez les témoins, alors que dans les foies C, il est trois fois plus bas.

Il semble donc que la lysine libre apportée dans le régime des rats D active un système enzymatique dans la désinsaturation des acides gras.

Critique :

1° - La critique majeure évidente concerne l'insuffisance du nombre de rats utilisés dans l'expérience. Les résultats ne peuvent être statistiquement valables d'autant plus que le rat est sujet à de nombreuses maladies parasitaires qui peuvent fausser les résultats.

2° - Le % de lysine dans la diète 4 (1 %) était à notre avis trop faible pour obtenir des résultats tangibles sur un aussi petit nombre d'animaux.

3° - La répartition diffuse de la stéatose tant périportale que centrolobulaire indique, semble-t-il, qu'il devait exister dans les régimes que nous avons établis une carence en donneurs de méthyles type choline, dont il aurait fallu ajouter un supplément à ces diètes hyperlipidiques.

De nombreuses critiques sont possibles, et il n'est pas à dissimuler que cette expérience n'a pas été montée avec toute la rigueur scientifique souhaitable pour un nutritionniste. Nous la rapportons parce qu'elle peut avoir une valeur d'orientation d'une part, et d'autre part, quelques résultats obtenus peuvent présenter un certain intérêt.

Sommaire :

Un régime à base de margarine sans apport protéique, poursuivi pendant quatre semaines, entraîne chez le rat blanc une stéatose hépatique massive accompagnée de lésions d'hépatite toxique. En ajoutant 2 % de lysine sans aucun autre apport protidique, on observe une réduction de l'accumulation des graisses dans le foie.

Un régime composé à parties égales de margarine et de totaliment conduit en quatre semaines à une stéatose hépatique légère avec des signes toxiques d'intensité très modérée. La supplémentation par 1 % de lysine réduit très légèrement la surcharge lipidique des cellules du foie.

L'étude analytique des lipides du foie montre que l'apport supplémentaire de lysine réduit la fraction insaponifiable et tend à maintenir un taux d'acides gras insaturés à une valeur proche de la normale.

INFLUENCE D'UNE SUPPLEMENTATION DE 2 GRAMMES DE LYSINE HCl PAR JOUR SUR LE BILAN DES INGESTA

(Expérience réalisée avec le concours de M. et Mme Milliat, *Chef du Service Diététique du Professeur* Audier)

Nous avons choisi deux malades âgées, hospitalisées depuis plus de deux mois dont le poids, évalué chaque semaine, restait rigoureusement stationnaire.

Il s'agit de deux femmes maigres, d'un appétit médiocre et aux possibilités digestives limitées. Malgré une bonne préparation des aliments qui leur étaient offerts, on ne constatait aucune amélioration dans leur état nutritionnel.

N° 1 - Madame MAJ..., âgée de 68 ans, taille 165 cms. - poids 32 kg. 800.

Cardiopathie congénitale bien tolérée. Présente, en outre, de l'emphysème pulmonaire avec dypsnée d'efforts accentuée. Petite insuffisance hépatique, comme en témoignent les intolérances digestives.

N° 2 - Madame SAN..., âgée de 76 ans (origine espagnole), taille 160 cms. - poids, 37 kg. 200.

Etat sénescent très accusé. Misère physiologique.

Dans une première phase, nous avons évalué la consommation journalière de ces deux malades. Dans une deuxième phase, pendant laquelle nous avons supplémenté le régime avec 2 g. de D. L. lysine par jour (1 ampoule au début des repas le midi et le soir), nous avons calculé également l'apport calorique journalier ainsi que les pourcentages en protides lipides et glucides qui étaient absorbés.

Tout repas est servi sur un plateau compartimenté, chaque portion alimentaire est pesée et on évalue les pourcentages en protides, glucides et lipides d'après les normes classiques. La malade peut sélectionner ses aliments à sa guise. Le repas terminé, on pèse les restes en effectuant la même opération que précédemment.

La différence obtenue entre ces deux séries de mesures permet de connaître avec exactitude le bilan des ingesta, c'est-à-dire taux calorique, quantité et pourcentage de protides, lipides et glucides.

Phase de contrôle : Durée un mois.

— Régime standard :

apport calorique = 2.000 calories par jour (valeur moyenne du mois).

N° 1		(%)
Protides	50 g.	12
Lipides	55 g.	25
Glucides	325 g.	63
N° 2 :		
Protides	75 g.	15
Lipides	55 g.	25
Glucides	300 g.	60

Phase de supplémentation du régime : Durée : 1 mois.

— Régime libre (Tout complément alimentaire est noté). Pesée quotidienne à heure fixe.

Résultats :

Pendant la phase de contrôle, le poids des deux malades est resté stationnaire. Pendant la phase de supplémentation, le poids a évolué selon le graphique ci-joint.

La malade n° 1 a grossi de 2 kg. 400,

La malade n° 2 a grossi de 1 kg. 700.

Dès que la supplémentation est arrêtée, le poids diminue quelque peu mais ne revient pas à son chiffre initial.

Le bilan journalier des ingesta est présenté dans le tableau n° 1.

Valeurs moyennes du bilan des ingesta comparaison entre la phase de contrôle et la phase de supplémentation

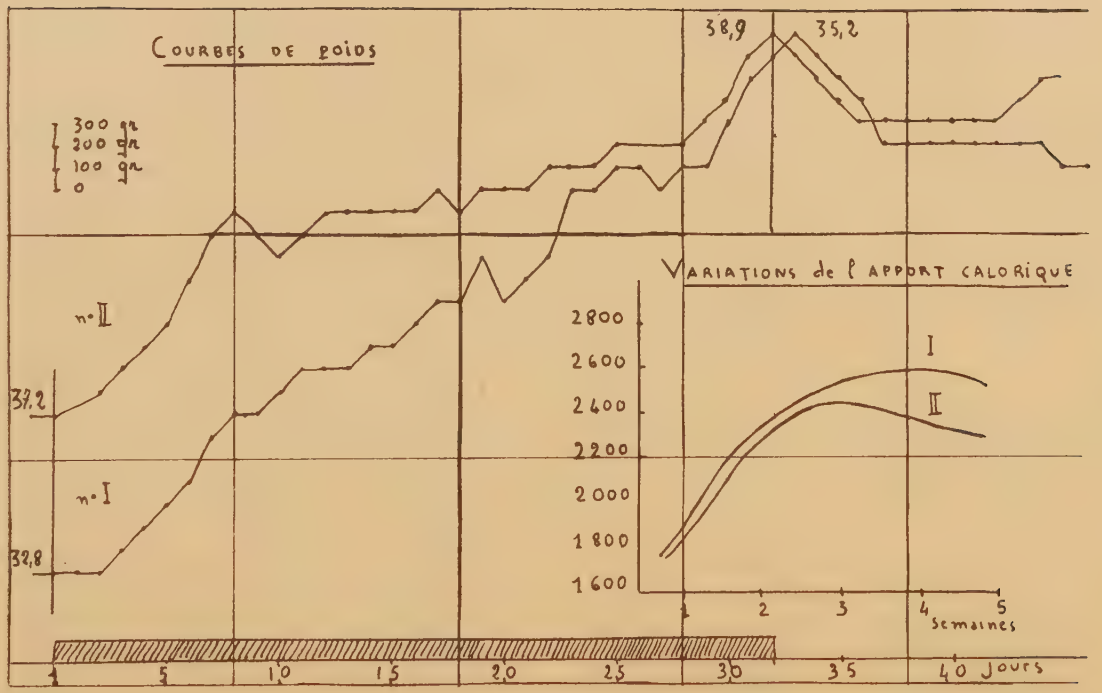
	Régime standard	Régime libre	Différences	
	—	—	—	
N° 1 :				
Calories	2.000	2.400	+ 400	+ 20 %
Protides	12 %	12 %	0	
Glucides	63 %	48 %	— 15	— 23,8 %
Lipides	25 %	40 %	+ 15	+ 60 %
N° 2 :				
Calories	2.000	2.150	+ 150	+ 7,5 %
Protides	15 %	15 %	0	
Glucides	60 %	41 %	— 19	— 31,6 %
Lipides	25 %	38 %	+ 13	+ 52 %

Variations des tests biologiques

N° 1	AVANT	10e JOUR	30e JOUR	20 JOURS APRÈS L'ARRÊT
Azotémie	0,30		0,37	0,37
Glycémie	1,08		0,84	0,80
Chlolestérol T.	2,48	2,40	2,15	2,55
Uricémie	40	25	41	25
Acidité gastrique	0,21 0/00		0,50 0/00	
Urée dans l'urine	12 0/00		0,50 0/00	
Phosphaturie .	0,10	0,40		
N° 2				
Azotémie	0,85	0,95	0,84	0,85
Glycémie	0,96	0,80	1,4	1
Cholestérol T.	2,55	2,05	2,50	2
Uricémie	65	51	72	57
Acidité gastrique	0,14 0/00		0,58 0/00	
Urée dans l'urine	11 0/00	15 0/00		
Phosphaturie .	0,30	0,30		

TABLEAU I

	Malade N° I				Malade N°II			
Jours	Calories	Prot.%	Lip. %	Gluc.%	Calories	Prot.%	Lip.%	Gluc.%
0	1815	13	35	52	1885	16	25	59
0	1710	14	43	43	1650	18	28	54
1	1910	12	41	47	2060	16	34	50
2	2150	13	42	46	2200	15	48	57
3	2270	13	37	50	2280	15	40	45
4	2300	13	40	47	2490	15	39	46
5	2380	14	41	45	2570	14	40	46
6	1925	14	44	42	2165	15	40	45
7	1990	13	42	45	2450	14	28	58
8	2725	12	42	46	2550	14	39	47
9	2400	11	40	49	2200	14	37	49
10	2240	14	40	46	2200	16	39	45
11	2220	10	49	41	2520	18	42	44
12	2400	13	36	51	2370	15	36	49
13	2700	13	44	43	2185	16	40	44
14	2070	13	37	50	2050	16	34	50
15	2175	14	32	54	2145	15	30	55
16	2565	13	34	53	2150	15	35	50
17	2510	12	40	48	2050	15	36	49
18	2500	14	36	50	1870	16	25	59
19	2270	13	36	51	2100	16	44	40
20	2985	12	34	54	2800	15	29	56
21	2670	13	40	47	2150	16	31	53
22	2565	11	39	50	2030	15	35	50
23	2750	11	49	40	2530	13	44	43
23	1850	15	39	46	2070	17	35	48
24	2430	10	45	45	2520	13	43	44
25	2525	12	40	48	2950	16	38	46
26	2500	12	44	44	2190	14	39	47
27	2430	12	42	46	2220	15	37	48


COURBES DE POIDS
300 gr
200 gr
100 gr
0
38,9
35,2
n° II
37,2
n° I
32,8
VARIATIONS de l APPORT CALORIQUE
2800
2600
2400
2200
2000
1800
1600
I
II
1
2
3
4
5
Semaines
1
5
10
15
20
25
30
35
40 Jours

Discussion.

Ce qui nous paraît le plus remarquable dans cette expérience, c'est l'augmentation du besoin en lipides au dépens des glucides. Les variations obtenues sont dans des proportions à peu près identiques dans les deux cas, ce qui permet de penser qu'il ne s'agit pas d'une caractéristique individuelle.

Nous voyons plusieurs interprétations possibles :

1° - La supplémentation en lysine induit dans l'organisme un accroissement des besoins énergétiques. Comme les lipides sont caloriquement les aliments les plus efficaces (1 g. lipide = 9 calories) les sujets portent leur choix sur les aliments les plus gras.

2° - Il se produit une mobilisation des graisses avec emmagasinement dans les tissus de réserve (comme en témoigne l'augmentation de poids) et peut-être une amélioration de la fonction hépatique par réduction d'une surcharge lipidique préexistante.

Dans ce cas, le sujet mange plus de graisses, parce qu'il les digère mieux. En effet, la malade N° 1 nous a annoncé spontanément la disparition de ses pesanteurs post-prandiales.

3° - Ou bien, un apport supplémentaire de lysine occasionnant une augmentation de la lysinémie, entraîne une sorte de faim spécifique pour les lipides par un mécanisme sûrement complexe.

4° - Enfin, il est possible qu'il y ait une meilleure utilisation métabolique des sucres, conduisant à une diminution des besoins en glucides. Le sujet compenserait alors spontanément la réduction de son apport glucidique par une augmentation de son apport lipidique. Dans ce cas, la majoration de l'apport calorique ne serait qu'un épiphénomène.

Nous ne possédons pas assez de données solides pour nous prononcer de façon absolue sur l'interprétation de ce phénomène. En outre, il est possible que le mécanisme réel ne soit pas univoque.

L'évolution du taux des lipides du sang aurait été ici d'un grand intérêt. Au moment où fut réalisée cette expérience, nous ne possédions pas d'idée préconçue quant à l'incidence de la lysine dans le métabolisme des lipides. Le dosage du cholestérol fut pratiqué de façon systématique. Nous voyons qu'il tend à baisser dans les deux cas, à des moments différents. Les variations obtenues nous semblent cependant peu significatives.

En ce qui concerne l'uricémie, elle baisse de façon significative vers le 10e jour pour remonter vers le 30e. La chute de l'uricémie peut traduire une freination du catabolisme des

nucléoprotéines, et son élévation une intensification des échanges métaboliques. Il est difficile d'en tirer une conclusion, d'autant plus que la technique de dosage est peu fidèle, et que l'uricémie varie avec la diurèse.

L'acidité gastrique augmente jusqu'à plus de doubler sa valeur initiale. Nous avons retrouvé ces résultats chez d'autres sujets (voir chapitre action sur l'estomac). Cette amélioration objective de la fonction gastrique va de pair avec une facilitation de la digestion, comme en témoignent les malades.

Conclusion :

L'action d'une supplémentation en lysine sur le bilan des ingesta de deux femmes âgées et dénutries consiste en une majoration du besoin calorique et au point de vue qualitatif en une élévation concomittante de la consommation des lipides au dépens des glucides. Il n'y a pas de modification du besoin protidique.

Ces conclusions n'étant évidemment certaines, que dans la mesure où l'épreuve du bilan nutritif réalisé dans les conditions que nous avons indiquées, peut être considéré comme valable.

HOPITAL SAINTE-MARGUERITE : PREMIERE SERIE D'ESSAIS

Malades du Service du Docteur P. Battesti
Médecin des Hôpitaux

Dans un premier temps, pour essayer de définir un plan ultérieur de travail, nous avons voulu étudier l'action d'une supplémentation en monochlorhydrate de lysine chez un groupe de sujets pris au hasard, hospitalisés pour des affections chroniques banales, mais présentant tous de l'asthénie de la fatigabilité, une diminution récente de l'appétit et la plupart du temps, de l'amaigrissement. Nous avons ainsi formé un groupe expérimental de 21 sujets qui ont reçu une dose quotidienne d'un gramme de monochlorhydrate de lysine, soit une ampoule de monochlorhydrate de lysine Sarget pendant 25 jours. Tous ces malades étaient hospitalisés depuis au moins un mois, leur poids vérifié régulièrement ne s'était pas modifié jusqu'au jour de l'expérimentation ; l'âge doyen du groupe était de 64 ans, le poids de 61,5 kgs.

Pour ce groupe de malades, nous avons décidé de procéder aux détermination suivantes :

— Pesée, tous les 10 jours, dans les mêmes conditions et à la même heure.

— Dosage de la protidémie totale et dans quelques cas (12), déterminations du rapport sérine/globuline, et cela avant traitement et au vingtième jour de l'expérience.

— Dosage du cholestérol total et estérifié, au début et au vingtième jour.
Ces deux séries de dosages étant réalisés au Laboratoire de Sainte-Marguerite, sous la direction du Professeur Agrégé Pastor.

En outre, nous avons suivi quotidiennement ces malades, du point de vue clinique, pour déceler toute intolérance, ou toute modification du comportement.

RESULTATS DE L'EXPERIMENTATION

A - Intolérance :

Nous avons constaté trois fois des signes bénins d'intolérance se manifestant par l'apparition de selles pâteuses fréquentes, épisode durant 48 heures à trois jours, et survenant chaque fois vers le 14e jour du traitement ; les signes ont rétrocédé d'eux-mêmes spontanément, sans qu'il soit nécessaire d'arrêter le traitement ou de procéder à une thérapeutique particulière. Un de nos malades a constaté l'apparition de céphalées transitoires, qui ont disparu au bout de quelques jours. Enfin un des sujets — Savi... — a présenté, en cours d'expérimentation, un épisode grippal aigu, qui a disparu en quelques jours.

B - Action sur l'état général :

La plupart de nos malades ont spontanément déclaré avoir ressenti au cours du traitement diverses modifications de leur état se manifestant par une amélioration de l'appétit, une diminution de la sensation de fatigabilité. Certains nous ont même curieusement déclaré avoir constaté une amélioration de leur sommeil. Enfin quatre de nos sujets nous ont dit avoir ressenti certaines facilitations au point de vue sexuel, nous leur laissons d'ailleurs la responsabilité de cette affirmation.

D'une manière générale, il semble que cette supplémentation du régime en monochlorhydrate de lysine ait entraîné

à la fois une meilleure acceptation du régime alimentaire proposé et qui est en moyenne de 2.600 calories, et une certaine euphorisation du comportement se traduisant par une diminution de la sensation d'asthénie, objective ou subjective, et semble-t-il une diminution de l'irritabilité et de l'esprit revendicatif de ces sujets.

C - Action sur le poids :

Nous avons vu que le poids moyen du groupe était avant traitement, de 61,5 kg avec une standard-déviation de l'ordre de 9,88, ce qui témoigne bien de l'homogénéité. Au vingtième jour, la variation moyenne de poids était de : + 609,5 g. et l'écart-étalon de 856,5, soit un taux d'accroissement pondéral quotidien de 30,4 g.

Si l'on envisage maintenant les variations de poids d'une manière plus analytique, nous pouvons classer nos malades en différentes classes, d'après la variation de poids :

Variation de poids	N
De 3.000 à 2.500	1
De 2.500 à 2.000	0
De 2.000 à 1.500	1
De 1.500 à 1.000	2
De 1.000 à 500	8
De 500 à 0	3
De 0 à 500	4
0	1
De 0 à — 500	4
De — 500 à — 1.000	1

On voit donc que 15 de nos malades ont nettement augmenté de poids, l'augmentation moyenne pour ce sous-groupe étant de : + 876,6 g.

D - Discussion des Résultats des Dosages. - Tableaux 1 et 2 :

1. - Protidémie

Dans la première partie de ce travail, nous avons déjà discuté de la valeur de ce dosage pour suivre les variations de la protéinogénèse au cours des cures d'engraissement. Nous n'avons pas trouvé ici de variations significatives de la protidémie totale avant et après traitement, la moyenne passant de 74,0 à 73,6 au vingtième jour du traitement. Par l'analyse plus précise des résultats, nous pouvons déterminer les

trois classes suivantes, d'après le sens des variations sous l'effet du traitement :

Sens de la variation	Fréquence		Amplitude
Diminution	38,0 %	(77,5 à 70,6)	— 8,9 %
Stabilité	14,2 %	(70,6)	0
Augmentation ...	47,8 %	(70,2 à 75,9)	+ 8,1 %

D'autre part, l'établissement du test statistique d'association met en évidence une indépendance totale entre les variations du poids et les modifications de la protidémie sous l'influence du traitement.

TABLEAU I

Première expérimentation, Hôpital Sainte-Marguerite

N = 21	AGE	POIDS		PROTIDEMIE		CHOLESTEROL TOTAL		CHOLESTEROL ESTERIFIE	
		INITIAL	dP	AVANT	+ 20 JOURS	AVANT	+ 20 JOURS	AVANT	+ 20 JOURS
MOYN.	63	69,0	+ 500	84	76	2.000	2.830	I.350	I.960
OSTE.	47	68,0	+I.000	76	75	I.650	I.900	I.000	I.300
AUDI.	77	63,5	+ 200	7I	80	I.400	I.350	900	I.000
BRAT.	78	67,I	+ 700	77	79	2.350	2.250	I.500	I.450
MORL.	57	62,7	+2.800	75	75	2.950	2.350	I.550	I.750
DELO.	82	6I,5	+ 600	73	70	I.950	2.050	I.250	I.500
MORE.	72	65,2	+ 800	73	67	I.650	I.750	I.I50	I.250
DORM.	62	72,I	+ 900	78	78	2.900	2.200	I.950	I.500
MEDI.	6I	56,2	+ 300	72	68	I.600	I.450	I.I00	900
ROSS.	32	42,0	- 400	74	75	I.950	2.000	I.I50	I.350
SORB.	75	70,5	+ 800	78	68	2.050	I.850	I.350	I.250
CAMP.	59	45,6	+I.400	59	59	I.400	I.650	850	I.I50
SAVI.	68	72,7	0	76	77	2.500	2.I00	I.800	I.500
BEDR.	45	68,0	+ 200	7I	72	I.700	I.750	I.I00	I.I50
VAGN.	57	5I,6	- I00	77	7I	2.500	I.750	I.250	I.I50
PINA.	74	63,2	+ 800	58	66	2.200	2.000	I.550	I.450
LOMB.	66	48,I	- 500	66	75	2.200	2.500	I.500	I.950
AUMO.	4I	6I,I	+I.600	68	74	3.650	3.200	2.350	2.000
COJA.	52	70,2	- 200	74	7I	2.800	I.850	2.200	I.350
MOHA.	45	75,0	- 600	9I	67	I.900	I.950	I.250	I.350
CASA.	5I	53,8	+ 750	70	74	I.700	I.550	I.000	800

TABLEAU II

Première expérimentation, Hôpital Sainte-Marguerite

N = 2I	AVANT TRAITEMENT			20e JOUR DU TRAITEMENT		
	MOYENNE	S.D.	$\frac{100\ SD.}{M}$	MOYENNE	S.D.	$\frac{100\ SD.}{M}$
AGE	60,4	9,38	I5,5%			
POIDS	6I,5	9,88	I6,0%			
PROTIDEMIE	74,0	6,I6	8,2%	73,6	4,89	6,9%
CHOLESTEROL TOTAL	2.I67	529,I	24,4%	I88I	728,0	38,7%
CHOLESTEROL ESTERIFIE	I.5I0	509,9	33,7%	I.405	33I,6	23,5%

2. - *Rapport Sérine/Globuline*

TABLEAU III

N = I2	AGE	POIDS		SERINE		GLOBULINE	
NOM		AVANT	dP	AVANT	+ 20 JOURS	AVANT	+ 20 JOURS
BRAT.	78	67,I	+ 700	49	39	34	4I
MORL.	57	62,7	+2.800	44	39	3I	36
DORM.	62	72,I	- 900	37	47	32	30
TIGN.	30	48,I	+I.900	3I	39	32	39
COMP.	59	45,6	+I.400	30	3I	29	30
GADA.	63	72,4	+ 800	49	33	33	44
BECH.	32	57,5	+ 300	42	44	29	29
MOHA.	45	75,0	- 600	47	44	39	47
PINA.	74	63,2	+ 800	25	33	4I	25
BERA.	7I	55,6	+I.I00	32	38	33	33
CASA.	5I	53,8	+ 750	25	50	35	35
LOMB.	66	48,I	- 500	36	32	48	30

Chez 12 malades du groupe étudié, nous avons pu obtenir la détermination du rapport sérine/globuline, avant tout traitement et au vingtième jour ; de fait, nous ne constatons pas de modifications importantes sous l'influence de la supplémentation en lysine :

	Avant traitement	Au vingtième jour
Sérine	37,5 S.D. = 7,8	38,4 S.D. = 5,92
Globuline	34,7 S.D. = 6,1	35,5 S.D. = 6,63

Nous avons une augmentation identique des deux fractions de l'ordre de 2 %, le rapport étant strictement conservé et égal à 1,08. Cependant, l'augmentation de poids moyenne du groupe est ici, au bout de 20 jours de traitement de + 783, avec un écart-étalon de 848,4, pour un âge moyen de 60,8 ans (S.D. = 12,24).

Il y a une totale indépendance entre les variations du rapport sérine/globuline et l'augmentation de poids. Tout au plus peut-on dire que la supplémentation en lysine entraîne des modifications du même ordre et du même sens sur chacune des fractions définies par cette technique de dosage.

3. - Cholestérol total

Le taux initial moyen qui est de 2.138 mg. est à 2.010 mg. au vingtième jour du traitement, soit une diminution de 6,0 %.

Mais si l'on envisage les variations de la cholestérolémie, suivant les différentes classes des taux initiaux, on peut établir la répartition suivante :

Valeur initiale	Fréquence	Variation
supérieure à 3.000	1	— 12,3 %
entre 2.500 et 3.000	5	— 25,2 %
entre 2.500 et 2.000	5	— 2,3 %
inférieure à 2.000	10	— 8,8 %

Il semble donc que tout au moins partiellement, la diminution de la cholestérolémie totale sous l'influence de la supplémentation en lysine soit proportionnelle à l'importance du taux initial. D'autre part, l'étude du test d'association et d'indépendance met en évidence une très faible association entre l'augmentation de poids et la diminution du cholestérol total.

4. - Cholestérol estérifié et rapport d'estérification

L'étude des moyennes avant et après traitement montre bien que le taux du cholestérol estérifié varie peu sous l'influence de la lysine, il passe en effet de 1.385 à 1.383 au vingtième jour du traitement. Cependant, si l'on considère l'évolution moyenne du rapport d'estérification, on s'aperçoit alors que de 0,64 initialement, il passe à 0,68 en fin de traitement, soit une augmentation de + 6,2 %. Si nous cherchons à mieux expliciter les modifications du rapport d'estérification sous l'influence du traitement, nous constatons les variations suivantes :

Rapport E/T initial	Fréquence	Variation au 20e jour
0,50 - 0,55	2	+ 28,3 %
0,55 - 0,60	4	+ 13,6 %
0,60 - 0,65	8	+ 5,3 %
0,65 - 0,70	4	+ 0,8 %
0,70 - 0,75	2	0
0,75 - 0,80	1	— 0,1 %

Il apparaît donc que la supplémentation en lysine tend à ramener le rapport d'estérification vers les valeurs normales, et tout particulièrement à augmenter les taux initiaux trop bas, ce qui semble une nouvelle preuve de l'importance de la lysine dans le métabolisme et les formes de transport du cholestérol.

En résumé, si l'étude de la protidémie et du rapport sérine/globuline semble nous apporter peu de renseignements sur les modalités d'action de la lysine, les modifications du cholestérol total et estérifié nous paraissent très significatives et témoignent d'un rôle plus ou moins direct de la lysine dans le métabolisme des lipides et certainement aussi dans le fonctionnement des processus d'estérification.

HOPITAL SAINTE-MARGUERITE : DEUXIEME SERIE D'ESSAIS

Malades provenant des Services du Professeur Audier du Professeur Brahic, du Professeur Agrégé Mouren du Docteur P. Battesti, *Médecin des Hôpitaux*

Nous avons voulu reprendre l'étude de l'action de la lysine, sur un groupe de sujets d'origine très diverse, et

essayer de réaliser une expérimentation plus longue, avec une étude biologique plus complète.

Nous avons formé un groupe de 20 malades d'âge moyen, 61, 2 ans et de poids moyen 65,234 kg ; ces sujets ont reçu une ampoule par jour de monochlorhydrate de lysine, pendant 45 jours. Les déterminations suivantes ont été réalisées :

— Pesée et prise de la tension artérielle tous les 10 jours.

— Au temps 0, au vingtième jour, au quarantième jour,

Dosage de la protidémie,

» de la lipidémie totale,

» de la kaliémie,

» du cholestérol total et estérifié.

Détermination du protéinogramme.

Les malades composant ce groupe expérimental étaient apparemment exempts de toute affection aiguë et étaient soumis au régime alimentaire habituel de l'hôpital Sainte-

TABLEAU IV

Deuxième expérimentation, Hôpital Sainte-Marguerite

N = I8	AGE	AVANT TRAITEMENT		20° JOUR DU TRAITEMENT		40° JOUR DU TRAITEMENT	
NOMS		POIDS	T-A	dP	T-A	dP	T-A
BOUT.	30	57,6	I5 - 8	+ 880	I3- 9	+I.000	I4 - 8
GRID.	36	54,0	I2 - 8	- 200	I0- 5	0	II - 7
LEBE.	40	6I,9	I3 - 9	+I.550	I2- 8	+3.600	II - 5
SAMA.	43	64,0	I2 - 8	+ 400	II- 7	+ 200	II - 6
MARI.	50	70,0	20 -II	- 500	20- II	0	20 - II
GARD.	52	49,7	I2 - 7	+ 300	I0 - 7	+ 500	I0 - 7
FADR.	54	59,3	I4 - 7	- 300	I4 - 9	+ 600	I5 - 7
RODI.	60	5I,0	I2 - 7	- 600	I3 - 8	-I.300	I4 - 8
BENT.	62	78,6	25 -I2	+I.700	22 -I0	+I.400	24 - II
DAVI.	68	52,0	I5 -I0	- 500	I4 - 9	- 750	I4 - 8
BAST.	69	65,0	I3 - 8	+I.I50	I2 - 7	+I.600	I3 - 7
FONT.	69	53,7	22 -I3	+I.500	20 -I2	+I.800	2I - II
GARD.	70	62,5	I9 - 9	0	I7 - 8	0	I6 - 8
LAND.	76	75,0	24 -I4	+2.000	I6 -I0	+2.500	I5 - 9
DOLO.	77	?	I2 - 8	?	I2 - 7	?	I0 - 6
MART.	79	86,9	2I -I0	+I.600	I7 - 9	+ 300	2I - I0
AUDI.	8I	I05,0	I8 -II	- 700	I8 -II	-I.000	I8 - II
DIST.	82	6I,9	I3 - 9	+I.550	I2 - 8	+I.500	II - 5

Marguerite, qui a une valeur énergétique moyenne de 2.000 calories. Un seul de nos malades absolument impotent (hémiplégique) n'a pu être pesé. Les examens ont été réalisés au Laboratoire Central de Sainte-Marguerite, sous la direction du Professeur Agrégé Pastor.

RESULTATS DE L'EXPERIMENTATION

A. - Intolérance :

Nous avons constaté deux fois l'apparition de troubles intestinaux se manifestant par des selles fréquentes et pâteuses et cela pendant trois jours environ ; à signaler, en outre, chez un de nos malades l'apparition de céphalées qui ont disparu au bout de quelques jours. Ces incidents n'ont jamais conduit à l'arrêt du traitement et ont disparu d'eux-mêmes sans thérapeutique particulière.

B. - Action sur l'état général :

L'amélioration de l'appétit a été certaine chez 15 de nos malades, les cinq autres ont prétendu soit n'avoir rien ressenti, soit au contraire ne pas apprécier la saveur de la préparation qui leur était offerte.

La plupart des sujets ont dit ressentir une sorte de mieux-être indéfini, mais qui, pour certains, s'est traduit par une diminution de la fatigabilité et de l'irritabilité ; ajoutons même que trois de nos sujets ont dit avoir éprouvé un renouveau de leur possibilité sexuelle.

D'une manière générale, il nous semble que la supplémentation en lysine a entraîné une euphorisation du groupe, avec amélioration de l'état général se traduisant souvent, nous le verrons, par une augmentation de poids.

C. - Action sur la tension artérielle :

La tension artérielle a été prise régulièrement chez tous nos sujets, à la même heure, dans les mêmes conditions et avec le même appareil. Nous avons constaté une diminution progressive des valeurs systoliques et diastolique, au fur et à mesure du traitement. La pression artérielle prenant les valeurs suivantes :

	T. A. Systolique	T. A. Diastolique
	—	—
Avant	16,78	9,39
Au 20e jour	15,12	8.64
Au 40e jour	14,60	7,78

soit une diminution moyenne de — 9,7 % et — 7,7 % au vingtième jour et de — 12,7 % et — 17,1 % au quarantième jour.

L'établissement du test statistique d'association et d'indépendance nous a permis de faire les constatations suivantes :

1. - La diminution de la tension systolique est tout le long du traitement associée positivement à l'augmentation de poids.

2. - La tension diastolique est pendant la première période de 20 jours, indépendante des variations de poids. Sa diminution au cours de la deuxième période est associée positivement à l'augmentation de poids.

D. - Action sur le poids :

Nous avons constaté une augmentation moyenne de + 573,g. au cours des premiers 20 jours, pour aboutir au quarantième jour à une augmentation de poids totale depuis le début de + 702 g. Cependant, si nous analysons mieux la répartition des augmentations de poids, nous pouvons aboutir au classement suivant :

VARIATIONS DE POIDS	Au 20e jour	Au 40e jour
Supérieure à 3.000	0	1
3.000 - 2.500	0	1
2.500 - 2.000	1	0
2.000 - 1.500	5	3
1.500 - 1.000	1	4
1.000 - 500	1	2
500 - 0	2	2
0	1	3
0 - 500	4	0
500 - 1.000	2	2
1.000 - 1.500	0	1

Ce qui permet, en ne considérant d'abord que les sujets dont le poids augmente, de retrouver dans 58,7 % de la totalité du groupe, une augmentation moyenne de 1.350 g. au 20e jour, et au quarantième jour, une aggravation moyenne de 1.690 g. dans 57,8 % des cas.

Il ressort de ces chiffres que le taux d'accroissement pondéral moyen qui est de 28,7 g. pendant la première période, retombe à 6,4 g. vers le quarantième jour.

Deuxième expérimentation - Hôpital Sainte-Marguerite

	AVANT TRAITEMENT		20e JOUR du TRAITEMENT		40e JOUR du TRAITEMENT	
	Moyenne	S. D.	Moyenne	S. D.	Moyenne	S. D.
AGE . . .	61,2	16,52				
POIDS . .	65,234	8,54				
T. A. Maximum	16,78	4,11	15,12	3,21	14,60	4,96
T. A. Minimum	9,39	2,04	8,64	1,70	7,78	2,14

TABLEAU 5

N = 20	AVANT TRAITEMENT		20° JOUR DU TRAITEMENT		40° JOUR DU TRAITEMENT	
	MOYENNE	S.D.	MOYENNE	S.D.	MOYENNE	S.D.
PROTIDEMIE	78,29	6,02	72,I9	6,06	74,I7	5,52
ALBUMINE	33,0%	2,09	33,4%	I,20	34,47%	2,47
GLOBULINES Alpha I	7,2%	I,02	7,55%	I,07	7,95%	0,2I
GLOBULINES Alpha 2	I4,6%	I,4I	I4,0%	I,44	I3,74%	I,47
GLOBULINES Beta	I8,45%	I,36	I8,2%	I,48	I7,74%	I,50
GLOBULINES Gamma	25,72%	4,I8	27,85%	2,39	26,I3%	2,52
KALIEMIE	4,96	I,48	5,0I	I,42	4,69	I,48
LIPIDEMIE	7,79	I,I3	7,0I	0,74	6,88	0,77
CHOLESTEROL Total	2.I4I	452	2.0I0	488	2.0I5	530
CHOLESTEROL Esterifié	I.48I	320	I.338	347	I.500	333

E. - Discussion des résultats des dosages : Tableaux 4 et 5.

a) - Protidémie

Nous assistons à une baisse régulière des moyennes qui passent de 78,9 à 76,19, puis à 74,17 g. A signaler l'indépendance totale entre la variation de poids et les modifications de la protidémie.

Par l'analyse plus précise des résultats, nous pouvons déterminer les trois classes suivantes d'après le sens de variations sous l'effet du traitement :

	AU 20e JOUR		AU 40e JOUR	
Sens de la variation	Fréquence	Amplitude	Fréquence	Amplitude
Diminution ..	60 %	— 7,6 %	35 %	— 6,3 %
Stabilité	0 %		20 %	
Augmentation .	40 %	+ 5,3 %	45 %	+ 7,8 %

b) - Protidogramme

Nous avons jugé utile de faire pratiquer des électrophorèses pour mieux suivre les modifications des diverses fractions protéiques sous l'influence du traitement ; en effet, la discordance entre les augmentations de poids et l'évolution de la protidémie nous a paru mériter un examen plus attentif.

1. - Fraction albumine

Elle a tendance à augmenter au fur et à mesure du traitement et passe de 33,0 % en moyenne à 33,4 %, puis 34,47 %, soit des augmentations de 1,2 %, puis de 4,4 %. L'augmentation est plus importante au cours des derniers vingt jours du traitement.

2. - Fraction globulines alpha 1

Ici aussi, augmentation progressive dans la première période, puis plus importante au cours de la deuxième période, elle passe de + 4,9 % au 20e jour, à 10,4 % à la fin de l'expérience.

3. - Fraction globulines alpha 2

Dans l'ensemble, diminution de cette fraction, surtout marquée dans les premiers vingt jours, pour en arriver à une diminution totale de — 6,2 %.

4. - Fraction globulines beta

Variation peu importante, mais se traduisant par un abaissement du taux de cette fraction de l'ordre de — 3,8 % au quarantième jour.

5. - Fraction globulines gamma

L'évolution de cette fraction est très intéressante, car dans un premier temps, nous assistons à une élévation rapide du taux qui augmente de 8,5 %, puis à une diminution au cours de la deuxième période de 20 jours qui conduit au quarantième jour, à une variation moyenne de + 1,8 % par rapport aux valeurs initiales. Ce phénomène semble confirmer la notion classique de la plus grande rapidité de renouvellement de la fraction globuline, au cours de la réalimentation des états de dénutrition.

Tableau 6

Modifications biologiques suivant la durée du traitement

	DU PREMIER AU VINGTIEME JOUR		DU VINGTIEME AU QUARANTIEME JOUR		DU PREMIER AU QUARANTIEME JOUR	
	$M_{20} - M_I$	% Probable	$M_{40} - M_{20}$	% Probable	$M_{40} - M_I$	% Probable
PROTIDEMIE	- 2,6%	70%	- 2,6%	70%	- 5,2%	97%
ALBUMINE	+ I,2%	52%	+ 3,2%	94%	+ 4,4%	97%
GLOBULINES Alpha I	+ 4,9%	72%	+ 6,0%	80%	+ IO,4%	99%
GLOBULINES Alpha 2	- 4,I%	85%	- I,8%	34%	- 6,2%	94%
GLOBULINES Beta	- I,0%	34%	- 2,8%	73%	- 3,8%	90%
GLOBULINES Gamma	+ 8,5%	95%	- 6,I%	99%	+ I,8%	34%
KALIEMIE	+ I,0%	8%	- 6,4%	48%	- 5,6%	42%
LIPIDEMIE	- IO,I%	98%	- I,8%	48%	-II,8%	99%
CHOLESTEROL Total	- 6,I%	73%	0	?	- 6,I%	73%
CHOLESTEROL Esterifié	- IO,7%	93%	+ I7,6%	99%	+ 5,7%	99%

c) - Kaliémie

Nous avons été conduit à étudier les modifications de la kaliémie, au cours d'une supplémentation en lysine, en raison des rapports qui ont été déjà signalés entre le taux de potassium sanguin et les bases hexoniques ; d'autre part, l'importance du potassium dans l'anabolisme protidique est aujourd'hui une notion classique.

Nous n'avons pas trouvé de modifications significatives de la kaliémie, qui a cependant tendance d'augmenter pendant les premiers vingt jours, pour ensuite revenir à une valeur légèrement inférieure au taux initial.

Cependant, on doit signaler une association très nette entre l'élévation de la kaliémie et l'augmentation de poids au cours de la première période et ensuite une indépendance totale entre kaliémie et augmentation de poids.

d) - Lipidémie totale

Nous constatons une diminution progressive des lipides totaux qui diminuent de 10,1 % pendant la première période, et ensuite de 1,8 % pendant les derniers vingt jours ; il semble donc que l'action de la supplémentation en lysine, soit à la fois rapide et importante, pour se stabiliser ensuite. Curieusement, cette diminution de la lipidémie suit l'augmentation de poids. Nous avons eu l'occasion, chez sept malades, de redoser les lipides totaux un mois après la fin du traitement ; nous avons constaté des taux de 10 % en moyenne supérieur aux valeurs initiales, qui ont de nouveau régressé sous l'influence du traitement par la lysine.

e) - Cholestérol total

Il passe de 2.141 mg. à 2.010 mg. au vingtième jour et 2.015 mg. au quarantième jour ; il semble donc que la diminution ne se produise qu'au cours des premiers vingt jours.

Mais si l'on envisage les variations de la cholestérolémie totale suivant les différentes classes des taux initiaux, on peut établir la répartition suivante :

	AU 20e JOUR		AU 40e JOUR	
Taux Initial	Fréquence	Amplitude	Fréquence	Amplitude
—	—	—	—	—
2.500 - 3.000 ...	15 %	— 8,0 %	15 %	— 8,0 %
2.000 - 2.500 ...	55 %	— 2,9 %	55 %	— 3,1 %
inférieur à 2.000	30 %	— 1,1 %	30 %	+ 0,8 %

On retrouve ici la même relation entre l'importance du taux initial et l'intensité de la diminution de la cholestérolémie que nous avions signalé dans le compte rendu de la première expérience. Enfin, nous retrouvons une indépendance significative entre l'augmentation de poids et les modifications du cholestérol.

f) - Cholestérol estérifié et rapport d'estérification

L'étude des moyennes montre dans un premier temps une diminution du taux de cholestérol estérifié jusqu'au vingtième jour ; ensuite, cette valeur s'élève et dépasse même le taux initial.

Le rapport d'estérification qui était au début de 0,69, diminue d'abord jusqu'à 0,66, pour remonter ensuite à 0,74.

Si nous cherchons à mieux expliciter les variations du rapport d'estérification sous l'influence de la supplémentation en lysine, nous obtenons les valeurs suivantes :

	AU 20e JOUR		AU 40e JOUR	
Rapport E/T initial	Fréquence	Variation	Fréquence	Variation
—	—	—	—	—
0,65 - 0,70	55 %	— 1,6 %	55 %	+ 3,2 %
0,70 - 0,70	45 %	— 1,8 %	55 %	+ 0,9 %

Il apparaît donc que la supplémentation en lysine tend à normaliser le rapport d'estérification.

A partir des résultats obtenus dans cette expérimentation, il nous a paru intéressant de prévoir par les calculs statistiques les résultats que nous sommes en droit d'attendre en supplémentant avec 1 g. de lysine le régime habituel d'une population infiniment grande, se trouvant dans les mêmes conditions que nos sujets d'expérience.

Le détail de ces résultats est donné dans le tableau N° 6, mais il semble intéressant de rapporter ici quelques-unes des conclusions.

Dans une population infiniment grande, nous devrons retrouver :

dans 97 % des cas, une baisse de la protidémie de 5,2 %.
dans 97 % des cas, une augmentation de 4,4 % de la fraction albumine.
dans 99 % des cas, une augmentation de 10,4 % des globulines alpha 1.
dans 94 % des cas, une baisse de 6,2 % des globulines alpha 2
dans 90 % des cas, une baisse de 3,8 % des globulines béta.
dans 34 % des cas, une augmentation de 1,8 % des globulines gamma.
dans 42 % des cas, une baisse de 5,6 % de la kaliémie.
dans 99 % des cas, une baisse de 11,8 % des lipides totaux.
dans 73 % des cas, une baisse de 6,1 % du cholestérol total.
dans 99 % des cas, une élévation de 5,7 % du cholestérol estérifié.

Aux termes de cette étude, d'après les résultats obtenus sur un groupe de 20 sujets, on peut conclure à l'effet très net de la supplémentation en lysine sur la reprise de poids, la baisse concomitante de la T. A.

Les conclusions à tirer des modifications humorales sont beaucoup plus complexes. L'étude de la protidémie confirme l'infidélité de ce dosage dans le contrôle de l'état de nutrition. La diminution de la lipidémie et du cholestérol total, qui s'accompagne d'une amélioration du rapport d'estérifi-

cation, est une nouvelle preuve du rôle de la lysine dans le métabolisme des lipides. Enfin, les modifications relatives de la kaliémie et du protidogramme ne nous semblent pas apporter d'éléments précieux de discussion.

MAISON DE RETRAITE DE MONTOLIVET
PREMIERE EXPERIMENTATION

Nous avons choisi huit vieillards du même sexe, d'âge et de poids suffisamment identique, pour essayer de réaliser un groupe homogène. Les sujets choisis, admis depuis plusieurs années dans la maison de retraite, ne présentaient apparemment aucune affection en évolution, avaient à peu près le même genre d'activité et les mêmes habitudes alimentaires.

Tous ces sujets présentaient des signes majorés de sénilité avec important affaiblissement des capacités intellectuelles et physiques, le comportement était normal pour l'âge.

Ces sujets avaient en commun des signes évidents de dénutrition avec fonte musculaire, œdème malléolaire et un poids stabilisé depuis longtemps à des valeurs très basses, comme en témoignent les chiffres rapportés dans le tableau.

Nous avons décidé de donner à ces sujets 2 g. par jour de monochlorhydrate de lysine, soit deux ampoules aux repas de midi, pendant 50 jours, et de pratiquer régulièrement les examens suivants :

— Tous les 10 jours : pesée et prise de la tension artérielle.

— Avant traitement, et ensuite au vingtième, au quarantième jour, enfin dix jours après l'arrêt du traitement :

  — Aminoacidémie : Technique d'ANTENER.

  — Argininémie : Modification de la technique de DUMAZERT et POGGI.

  — Azotémie : Technique colorimétrique au diacétylmonoxime.

  — Uricémie : Technique d'après FOLIN.

Les pesées et la prise de la tension artérielle étaient toujours à la même heure, dans la matinée. Pendant le temps de l'expérimentation, il n'y a pas eu de modification dans le régime habituel offert aux pensionnaires de l'Hospice Montolivet, et aucun de nos huit malades n'a présenté d'épisode fébrile, même transitoire.

RESULTATS DE L'EXPERIMENTATION

A. - Intolérance :

Nous n'avons constaté aucun signe d'intolérance digestive ou cutanée chez ces huit sujets. Tous ont cependant signalé spontanément une amélioration nette de la fonction intestinale, avec quelquefois disparition transitoire d'une constipation qui souvent était chronique ; certains ont dit avoir eu des selles pâteuses, pendant quelques jours, mais à aucun moment il n'y a eu apparition de diarrhée.

B. - Action sur l'état général :

Chacun de nos huit malades a prétendu avoir constaté une amélioration de l'appétit, avec amélioration de la capacité digestive.

D'autre part, dans la mesure où l'on peut se fier à des impressions subjectives, ils auraient tous ressenti une amélioration de leur vigueur physique, et certains qui ne sortaient plus depuis longtemps des locaux de la maison de retraite ont éprouvé le désir de se promener dans le parc.

Nous avons renoncé à apprécier les modifications du comportement mental.

C. - Action sur la Tension artérielle : Tableau 7.

Nous avons dans tous les cas constaté une diminution progressive de la tension artérielle, plus marquée d'ailleurs pour la valeur systolique, sans que d'ailleurs les malades témoignent d'une amélioration des signes subjectifs dont certains se plaignaient : vertiges, bourdonnements d'oreille, mouches volantes. A signaler d'ailleurs que, malgré un interrogatoire serré nous n'avons pu établir s'il y avait ou non une modification de la diurèse en cours de traitement.

D. - Action sur le poids : Tableau 7.

Tous ces huit malades étaient nettement amaigris au début du traitement ; tous sauf un ont grossi régulièrement au cours des cinquante jours du traitement et nous avons constaté aux différents temps de l'expérience les accroissements moyens de poids, suivants :

Au 20e jour	+ 475 g.	S.D. = 793
Au 40e jour	+ 875 g.	S.D. = 787
Au 60e jour	+ 1.050 g.	S.D. = 911

D'ailleurs, cinq de nos malades sur les huit ont présenté au soixantième jour de l'expérience un engraissement de + 1.540 g., alors que les deux autres n'avaient grossi que de

850 g. en moyenne. Enfin, un seul a présenté un amaigrissement qui s'est maintenu tout le long du traitement, sans que d'ailleurs nous ayons pu retrouver la raison de cet amaigrissement, d'autant qu'au début de l'expérimentation ce sujet présentait un poids relativement élevé, par rapport à la moyenne du groupe.

TABLEAU 7

Première expérimentation sur les Vieillards de l'Hospice de Montolivet

un gramme par jour de Lysine Monochlorhydrate, pendant 50 jours

N = 8		AVANT TRAITEMENT		20° JOUR DU TRAITEMENT		40° JOUR DU TRAITEMENT		60° JOUR, 10 Jours aprés l'Arret	
NOM	AGE	POIDS	T-A	dP	T-A	dP	T-A	dP	T-A
CAB.	78	56,0	I6- 7	- 0,5	I7 - 8	- 600	I5 - 8	- 900	I3- 7
TRON.	82	44,4	I7-I0	+I.000	I4- 8	+ I.000	I2- 8	+I.500	I3- 9
WURST.	68	44,5	I4- 8	- 200	I2 - 7	+ 300	I4- 8	+ 900	I3-8
ROGL.	80	46,I	22-II	+ 200	I7 -I0	+ 500	I6- I0	+ 800	I5-9
BIAC.	83	48,I	20-I0	+ I00	I9- I0	+I.000	I8 - 9	+ I.I00	I8-9
LAGI.	8I	44,3	I9-9	+ 600	I7- 9	+I.400	I7 - 9	+ I.500	I5-8
CYTR.	73	65,2	I9-9	+2.000	I9 - 9	+2.200	I8 - 9	+ 2.300	I7-8
BERA.	82	48,4	27-I5	+ 850	20 -I0	+I.000	20 -I0	+I.300	22-I0

Nous avons pu constater que la reprise de poids, rapide au début, se ralentissait progressivement, le taux quotidien d'accroissement passant successivement aux valeurs suivantes :

Vingt premiers jours ..... 23,75 g.
Du 20e au 40e jour ..... 20,00 g.
Du 40e au 60e jour ..... 8,75 g.

On peut attribuer cet affaiblissement du taux d'accroissement pondéral, soit à une saturation des effets anabolisants de la lysine, une fois les réserves endogènes en cet acide aminé reconstituées, soit encore en raison de la constance de la ration quotidienne offerte à ces malades, à l'apparition rapide du rendement maximum de cette ration, la continuation de la reprise de poids nécessitant peut-être l'octroi d'une diète plus riche et mieux équilibrée, au fur et à mesure de l'amélioration des capacités digestives de ces malades.

E. - Discussion des résultats des dosages : Tableaux 8, 9, 10.

1. - Aminoacidémie

Le taux moyen initial est subnormal, la moyenne étant comprise entre 60 et 90 mg./litre ; mais cinq de nos malades

TABLEAU 8

Première expérimentation, Hospice Montolivet

N = 8	AZOTEMIE				URICEMIE			
	AVANT	+ 20 JOURS	+ 40 JOURS	+ 60 JOURS	AVANT	+ 20 JOURS	+ 40 JOURS	+ 60 JOURS
CAB.	400	470	390	370	65	80	40	30
TRON.	380	310	470	420	50	82	88	62
WURST.	350	300	380	410	35	75	120	60
ROGL.	300	350	360	330	60	72	88	90
BIAG.	500	600	800	400	50	65	57	44
LAGI.	320	400	280	430	64	56	52	40
CYTR.	340	700	520	370	88	82	72	50
BERA.	320	480	560	450	62	90	64	40

TABLEAU 9

Première expérimentation, Hospice Montolivet

N = 8	AMINOACIDEMIE				ARGININEMIE			
	AVANT	+ 20 JOURS	+ 40 JOURS	+ 60 JOURS	AVANT	+ 20 JOURS	+ 40 JOURS	+ 60 JOURS
CAB.	60	80	103	72	40	65	70	52
TRON.	150	110	66	90	62	52	48	42
WURST.	110	81	123	105	55	65	70	54
ROGL.	150	69	89	110	82	61	66	44
BIAG.	110	72	110	113	75	68	57	51
LAGI.	115	67	75	96	68	74	71	48
CYTR.	70	96	88	100	72	66	62	57
BERA.	75	93	105	103	52	64	48	27

TABLEAU 10

Première expérimentation, Hospice Montolivet

N = 8	AVANT TRAITEMENT		20e JOUR DU TRAITEMENT		40e JOUR DU TRAITEMENT		60e JOUR IO jours aprés l'arret	
	MOYENNE	S.D.	MOYENNE	S.D.	MOYENNE	S.D.	MOYENNE	S.D.
AGE	78,3	5,9I						
POIDS	49,5	4,0						
ARGININEMIE	63,7	I4,56	65,0	5,0	60,0	IO,0	47,5	9,7I
AMINOACIDEMIE	IO5,0	27,38	84,I	I3,63	94,8	I9,36	98,7	I2,I6
URICEMIE	6I,75	I4,I4	74,0	20,29	72,7	22,86	52,0	I5,0
AZOTEMIE	363,5	9,5	45I,I	I5,36	482,5	I6,I8	397,5	7,3
T-A MAXIMUM	I9,25	3,I6	I6,8	2,44	I6,2	2,04	I5,72	3,24
T-A MINIMUM	9,8	2,30	8,9	I,04	8,9	0,79	8,8	I,I9

présentaient des taux initiaux nettement élevés. L'aminoacidémie moyenne tend à baisser durant les premiers vingt jours pour ensuite remonter lentement et se fixer au soixantième jour à une valeur un peu plus basse qu'au début. L'étude du test statistique d'association met en évidence :

— une association très nette entre la reprise de poids et l'abaissement de l'aminoacidémie au cours de la première période de 20 jours.
— une association positive entre la reprise de poids et la remontée de l'aminoacidémie, au cours de la deuxième période.
— une indépendance totale entre ces deux variables du quarantième au soixantième jour.

2. - Argininémie

Les valeurs initiales sont très élevées, la normale chez l'adulte étant toujours comprise entre 20 et 30 mg./litre ; toute élévation de ce taux traduisant une élévation du catabolisme endogène, associé à une inactivation du système arginasique.

Si dans la première période, nous avons constaté une élévation statistiquement non significative de l'argininémie, nous retrouvons ensuite une diminution progressive, pour en arriver enfin au soixantième jour à un taux significativement plus bas que la valeur initiale, mais cependant non encore dans les limites de la normale.

D'ailleurs, le test d'association met en évidence une relation significative entre la reprise de poids et la diminution de l'argininémie.

3. - Azotémie

Le taux moyen initial est normal et on constate une élévation progressive, jusqu'au quarantième jour, puis ensuite une diminution. A signaler qu'un de nos sujets a présenté une azotémie à 800 mg./litre sans phénomènes subjectifs. Par le test d'association, on met en évidence une évolution parallèle de la reprise de poids et de la montée de l'azotémie jusqu'au quarantième jour, puis ensuite une évolution inverse. Il semble d'ailleurs que l'augmentation de l'azotémie soit contemporaine de la diminution progressive de l'argininémie ce qui pourrait témoigner dans une certaine mesure d'une réactivation progressive de l'uréogénèse, c'est-à-dire en fait de l'arginase hépatique.

4. - Uricémie

Les valeurs moyennes normales d'après la technique utilisée sont comprises entre 20 et 50 mg./litre. Nous voyons tout de suite que la valeur initiale moyenne chez nos sujets est nettement supérieure à la normale ; on note une nette tendance à l'augmentation au cours des 20 premiers jours puis une diminution progressive pour arriver au soixantième jour à un taux nettement inférieur au taux initial et qui se rapproche des valeurs de la normale. Il semble qu'aux premiers jours du traitement existe une association parfaite entre l'augmentation de poids et l'élévation de l'uricémie, pour ensuite se manifester une évolution inverse — diminution relative de l'uricémie — au fur et à mesure de l'abaissement du taux d'accroissement pondéral quotidien. Il semblerait donc que dans un premier temps, lorsque l'accroissement de poids est particulièrement important, il y ait une augmentation du catabolisme des nucléoprotéines, ce catabolisme étant ensuite freiné, lorsque la reprise de poids se confirme.

En résumé, la reprise de poids constatée semble s'accompagner d'une activation de la protéinogénèse comme en témoigne l'évolution des différentes constantes sanguines. Il nous a paru utile de suivre les modifications relatives de ces quatre constantes, en considérant les rapports entre elles :

Taux d'accroissement pondéral	Avant traitement	Au 20e jour	Au 40e jour	Au 60e jour
Argininémie / Aminoacidémie . 100	60,6	77,3	62,1	47,9
Argininémie / Azotémie . 100	17,8	14,4	12,4	11,8
Uricémie / Azotémie . 100	17,0	16,4	15,0	13,1
Aminoacidémie / Uricémie . 100	169,3	113,5	130,0	190,0
Aminoacidémie / Azotémie . 100	28,8	18,6	19,6	24,8

De l'étude de ces rapports et de leur évolution au cours de la supplémentation en lysine, on peut tirer les conclusions suivantes :

1° - Les périodes d'accroissement pondéral maximum correspond à une élévation du rapport argininémie/aminoacidémie, traduisant à la fois l'élévation des processus métaboliques, anabolisme et catabolisme ; mais sous l'effet de la lysine à la fin du traitement la valeur retrouvée est inférieure au taux initial traduisant bien la diminution du catabolisme.

2° - La diminution progressive du rapport argininémie/azotémie rend compte de l'activation simultanée du système arginasique, dont on sait la fragilité au cours des carences protéiques.

3° - La diminution du rapport uricémie/azotémie témoigne à la fois de la freination du catabolisme des nucléoprotéines, et d'un retour progressif à la voie catabolique normale, qui est l'uréogénèse.

4° - Enfin, l'évolution parallèle des deux rapports aminoacidémie/uricémie et aminoacidémie/azotémie confirme bien que sous l'influence de la supplémentation en lysine, les nucléoprotéines cessent de se dégrader et cela au profit de la désamination oxydative qui est la voie normale de catabolisme.

MAISON DE RETRAITE DE MONTOLIVET
DEUXIEME EXPERIMENTATION

Nous avons voulu reprendre l'expérience rapportée plus haut, sur un plus grand nombre de sujets, tous pensionnaires de la Maison de Retraite de Montolivet. Le recrutement des sujets a été moins sélectif que lors de la première série d'essais et nous avons formé un groupe expérimental de 18 sujets, qui semble représenter un échantillon moyen de l'ensemble des vieillards résidant dans cet asile.

L'âge moyen est ici de 74,6 ans et le poids de 57,3 kg., tous ces sujets étant depuis au moins un an pensionnaire dans la maison de retraite, et pouvant être par conséquent considérés comme adaptés au rythme de vie, et aux ressources alimentaires de la maison. Nous avons évidemment éliminé tout sujet qui pouvait présenter une affection chronique en évolution ou qui ne présentait pas un comportement apparemment normal pour l'âge.

Tous ces sujets avaient en commun : un affaiblissement des facultés intellectuelles, un ralentissement très marqué de l'activité physique et des signes mineurs de dénutrition protéique en particulier œdème maléollaire, fonte musculaire, cheveux secs et hirsutes et quelquefois perlèche, le poids est légèrement inférieur aux valeurs normales dans nos régions, pour l'âge.

Nous avons décidé de donner à ces malades une ampoule par jour de un gramme de monochlorhydrate de lysine, au repas de midi, et cela pendant 25 jours. Par ailleurs, nous avons pratiqué les déterminations suivantes :

— Tous les 10 jours : Pesée et prise de la tension artérielle.

— Avant traitement et au vingtième jour :

Détermination de :

- Argininémie,
- Aminoacidémie,
- Uricémie,
- Azotémie,
- Cholestérolémie totale.

selon les techniques déjà indiquées dans le protocole de la première expérimentation.

Pendant la durée de l'expérimentation, il ne nous a pas été signalé de modifications du régime alimentaire habituel de la maison de retraite, et aucun de nos malades n'a présenté d'affection fébrile aiguë, même transitoire.

RESULTATS DE L'EXPERIMENTATION

A. - Intolérance :

Nous avons constaté trois fois, soit dans 16,6 % des cas, un épisode diarrhéique transitoire, qui a duré de 48 heures à trois jours qui a régressé spontanément, sans être obligé d'arrêter le traitement ; une seule fois, nous avons constaté des selles réellement aqueuses, dans les deux autres cas, les selles pâteuses ont été fréquentes. A signaler en outre, chez un autre malade, l'apparition d'un rash bénin de type rougeoleux, sans fièvre, qui a persisté 36 heures et qui ensuite a cédé spontanément, en l'absence de tout prurit.

B. - Action sur l'état général :

Tous nos malades, sauf un, ont dit avoir constaté une amélioration de l'appétit avec, semble-t-il, une meilleure acceptation du régime et certains mêmes nous ont dit avoir spontanément repris goût à l'alimentation carnée. A signaler en outre que quelques-uns de nos sujets auraient constaté une amélioration de leur attention, et la plupart d'entr'eux une amélioration de leur tension, et la plupart d'entr'eux nous ont paru moins irritable. Tous ont été unanimes pour déclarer se sentir mieux et plus actif ; mais il faut tenir compte dans l'appréciation de cette amélioration subjective de la psychologie particulière du vieillard d'asile qui, la plupart du temps abandonné par les siens, livré à lui-même et devant se contenter de la vie purement végétative qui lui est offerte dans la maison de retraite, est toujours très coopératif, dès que l'on semble s'intéresser à lui et qu'on lui propose un traitement, quelle qu'en soit la nature.

C. - Action sur la tension artérielle : Tableau 11.

Nous avons constaté dans 14 cas une baisse de la tension artérielle portant parallèlement sur les chiffres systoliques et diastoliques. Pour l'ensemble du groupe, les valeurs moyennes sont passées respectivement de 19,1 et 8,8 au début 17,9 et 8,5 au vingtième jour de l'expérimentation. Certains de nos malades ont dit avoir constaté une disparition de la céphalée et des vertiges, mais l'analyse plus précise des résultats, ne nous a pas montré de relation entre l'amélioration de ces phénomènes subjectifs et une baisse importante de la tension artérielle. En outre, quatre de nos malades nous ont dit avoir constaté une diminution des mictions nocturnes et ont même prétendu avoir constaté une diminution de leur diurèse.

Tableau 11

Deuxième expérimentation sur les Vieillards de l'Hospice de Montolivet

N = 18		AVANT TRAITEMENT		20° JOUR DU TRAITEMENT	
NOM	AGE	POIDS	T-A	dP	T-A
JAIL.	72	52,5	14- 8	+ 500	14 -8
ESTI.	85	80,3	18- 8	+ 300	18- 9
CHAM.	68	49,5	28-11	+ 650	26-10
CABI.	78	48,3	16- 9	+ 600	15- 7
CUTR.	73	51,5	21-10	+ 200	20- 9
BOUT.	83	50,8	19- 8	0	18- 8
DEMI.	82	56,7	17- 9	+ 450	17- 9
BEBI.	75	52,4	19- 9	+ 750	18- 8
DEVA.	76	65,7	21-10	+ 900	20- 9
TRAV.	63	48,5	17- 8	+ 300	15- 6
BROU.	73	44,3	18-10	+ 600	15- 9
PILO.	69	51,5	16- 9	+ 250	15- 9
FARD.	69	69,5	23-12	+ 400	22-10
REGI.	75	71,6	17- 9	- 350	17-10
ANTI.	72	50,7	17- 8	+ 200	16- 8
TROU.	81	53,5	15- 9	- 600	14- 8
JOUV.	68	71,6	11- 5	+ 450	11- 7
DRAV.	82	62,5	21-10	+ 300	20-10

D. - Action sur le poids : Tableau 11.

Les 18 sujets de ce groupe expérimental présentaient un poids stationnaire ou en légère baisse depuis au moins six mois. Deux de nos sujets ont présenté un léger amaigrissement de respectivement 350 et 600 g. au vingtième jour du traitement. Chez un autre, le poids n'a pas varié ; enfin, dans les 15 derniers cas, nous avons constaté une augmentation régulière du poids ; l'augmentation moyenne pour tout le groupe des 15 sujets étant de + 702 g. ; à signaler que quatre malades ont présenté une augmentation de poids dépassant 1.000 g. Le taux d'accroissement pondéral journalier a été de 35,1 g., nettement supérieur au chiffre trouvé au cours de la première expérimentation et qui était de 23,75, pour les vingt premiers jours ; il convient de souligner ici que l'état nutritionnel moyen du groupe des 18 sujets étaient nettement plus satisfaisant que celui du premier groupe, comme en témoigne d'ailleurs les valeurs initiales du poids moyen de chaque groupe, soit respectivement 49,3 kg et 57,3.

E. - Discussion des résultats des dosages : Tableaux 12 et 13.

1. - Aminoacidémie

Le taux moyen initial est subnormal à 102,1 et la standard-déviation qui est de 22,67, indique bien que notre groupe expérimental est assez homogène. L'aminoacidémie tend en moyenne à légèrement baisser vers le vingtième jour, et nous retrouvons ici aussi une association statistique très nette entre la reprise de poids et la baisse de l'aminoacidémie ; alors que chez les deux malades qui ont maigri, l'aminoacidémie, qui était dans les limites de la normale avant le traitement a, au vingtième jour, nettement augmenté.

2. - Arginémie

Les valeurs initiales moyennes sont subnormales et semblent correspondre au taux habituel que l'on retrouve chez le vieillard normal. L'argininémie augmente en moyenne vers le vingtième jour, mais de façon peu importante ; à signaler que l'association statistique entre l'évolution de l'argininémie et du poids est ici à la limite de la signification.

TABLEAU 12

Deuxième expérimentation, Hospice Montolivet

N = 18	AMINOACIDEMIE		ARGININEMIE		AZOTEMIE		URICEMIE		CHOLESTEROL Total	
	AVANT	+ 20	AVANT	+ 20	AVANT	+ 20	AVANT	+ 20	AVANT	+ 20
JAIL.	118	125	58	50	450	420	66	44	3.000	2.640
ESTI.	63	100	57	46	520	720	54	34	1.900	1.300
CHAM.	72	108	59	36	280	450	36	32	3.100	2.160
CABI.	86	74	52	30	370	320	86	48	1.780	1.500
CUTR.	95	108	37	48	420	460	50	35	2.100	1.760
BOUT.	140	78	40	48	360	520	42	40	2.100	2.100
DEMI.	105	98	48	57	640	760	54	64	2.900	2.800
BEBI.	96	125	20	48	480	410	52	52	3.000	3.200
DEVA.	90	100	28	41	670	540	55	63	1.900	2.000
TRAV.	130	90	32	76	480	270	40	50	2.300	1.900
BROU.	122	100	68	38	340	450	50	36	3.800	3.100
PILO.	110	80	70	46	380	430	62	30	2.000	1.600
FARD.	135	110	52	46	600	450	58	62	1900	2.200
REGI.	95	115	37	45	490	420	65	52	2.100	2.100
ANTI.	120	85	46	34	380	460	52	66	1.900	1.500
IROU.	80	100	29	48	410	490	40	80	2.100	1.800
JOUV.	75	110	40	58	370	450	48	36	1.500	1.700
DRAV	105	95	30	62	560	600	51	65	2.500	2.100

3. - Azotémie

Le taux moyen initial est à la limite supérieure de la normale et on constate une élévation non statistiquement significative au vingtième jour. Mais il existe une association parfaite entre l'augmentation de l'azotémie et l'élévation du poids, mais pas entre l'argininémie et l'azotémie, ce qui semble être en rapport avec une carence protidique initiale moins importante que dans le premier groupe, le système arginasique est ici, au départ, moins altéré, comme en témoigne d'ailleurs le taux relativement élevé de l'azotémie initiale.

4. - Uricémie

La valeur moyenne initiale est plus faible que dans le premier de ce groupe, mais elle est toujours supérieure aux valeurs normales ; elle passe de 53,9 au départ à 46,2 au vingtième jour, évolution inverse de ce que nous avions retrouvé dans la première expérience. Cette diminution de l'uricémie témoigne ici aussi de la diminution du catabolisme des nucléoprotéines ; à remarquer que la diminution par rapport à la valeur initiale de la standard-déviation confirme bien le groupement des résultats vers une valeur moyenne plus basse.

5. - Cholestérolémie totale

Nous considérons comme normaux les taux de cholestérol total ne dépassant pas 2.000 mg/litre ; la valeur moyenne initiale du groupe est ici de 2.334, donc à notre sens franchement anormale, et nous constatons une diminution de l'ordre de 10 %, au vingtième jour du traitement. Mais si l'on envisage les variations de la cholestérolémie, suivant les différentes classes des taux initiaux on obtient la distribution suivante :

Valeur initiale	Nombre	Variation
supérieure à 3.000	4	— 13,8 %
entre 2.500 et 3.000	2	— 9,2 %
entre 2.000 et 3.500	6	— 11,4 %
inférieure à 3.000	6	— 6,2 %

Il semble donc que la diminution sous l'influence de la supplémentation en lysine soit proportionnelle à l'importance du taux initial.

En outre, nous constatons ici une association très étroite entre l'augmentaltion de poids et la diminution de la cholestérolémie.

De l'établissement des différents rapports déjà envisagés au cours de la première expérimentation, il ressort les valeurs suivantes :

Taux d'accroissement pondéral	Avant traitement	Au 20e jour
—	—	35,1
$\frac{\text{Argininémie}}{\text{Aminoacidémie}} \times 100$	43,7	47,1
$\frac{\text{Argininémie}}{\text{Azotémie}} \times 100$	10,0	9,4
$\frac{\text{Uricémie}}{\text{Azotémie}} \times 100$	11,9	9,2
$\frac{\text{Aminoacidémie}}{\text{Uricémie}} \times 100$	189,0	218,4
$\frac{\text{Aminoacidémie}}{\text{Azotémie}} \times 100$	29,6	20,0

TABLEAU 13

Deuxième expérimentation, Hôpital Montolivet

N = 18	AVANT TRAITEMENT			AU 20° JOUR DU TRAITEMENT		
	MOYENNE	S.D.	$\frac{100\ SD}{M}$	MOYENNE	S.D.	$\frac{100\ SD}{M}$
AGE	74,1	6,32	8,5%			
POIDS	57,3	8,54	14,9%			
ARGININEMIE	44,6	13,93	31,2%	47,3	10,67	22,5
AMINOACIDEMIE	102,1	22,67	22,2%	100,5	14,52	14,4
URICEMIE	53,9	11,09	20,5	46,2	13,03	28,1
AZOTEMIE	450,0	115,32	25,6	499,0	121,24	24,2
CHOLESTEROLEMIE	2.334	565,0	24,2%	2.100	469,0	22,3
T.A. Maximum	19,1	3,87	20,2%	17,9	3,63	20,3
T.A. Minimum	8,8	1,67	18,9%	8,5	1,16	13,6

On retrouve ici les mêmes sens de variations de ces différents rapports, que ceux que nous avions mis en évidence au cours de l'expérimentation sur le groupe de huit sujets. Cependant, l'amplitude des modifications est beaucoup moins importante, ce qui, à notre sens, s'explique très bien par le meilleur état nutritionnel des sujets composant le groupe actuel.

Enfin l'effectif suffisant du groupe nous permet de prévoir statistiquement, par une méthode certaine, l'amplitude et la fréquence des modifications des constantes biologiques qui viennent d'être envisagées, dans une population infiniment grande recevant une supplémentation identique en monochlorhydrate de lysine, soit un gramme par jour :

	Variation au 20e jour	Fréquence au 20e jour
	—	—
Aminoacidémie	— 1,5 %	19,7 %
Argininémie	+ 6,05 %	54,7 %
Uricémie	— 14,2 %	95,0 %
Azotémie	+ 10,8 %	80,6 %
Cholestérolémie totale	— 10,02 %	80,6 %
T.A. systolique	— 6,2 %	67,1 %
T.A. diastolique	— 3,4 %	50,6 %

En définitive, les résultats de la première expérience sont confirmés par cette nouvelle expérimentation sur 18 sujets. Il s'avère que la supplémentation en lysine, si elle entraîne très fréquemment une augmentation significative du poids, s'accompagne d'un certain nombre de modifications physiologiques et humorales, et tout particulièrement une baisse de la tension artérielle, associée avec une diminution de la cholestérolémie totale. L'évolution des autres constantes témoigne d'une reprise de la protéinogèse.

COMPTE - RENDU DE QUELQUES OBSERVATIONS

Observation n° 1 :

M. CAS..., hospitalisé à l'Hôpital Michel-Lévy, 21 ans, taille 180 cms, poids 53 kgs.

L'exploration clinique, radiologique et biologique n'a pas révélé la cause de la maigreur de ce sujet. Il présente un squelette normal morphologiquement avec des os minces et une hypotrophie musculaire très marquée. Aucun trouble fonctionnel, appétit convenable, comportement normal. Métier sédentaire : employé de banque. Comme, par ailleurs, ce sujet présente des antécédents familiaux de maigreur non étiquetée, le diagnostic de maigreur constitutionnelle est porté.

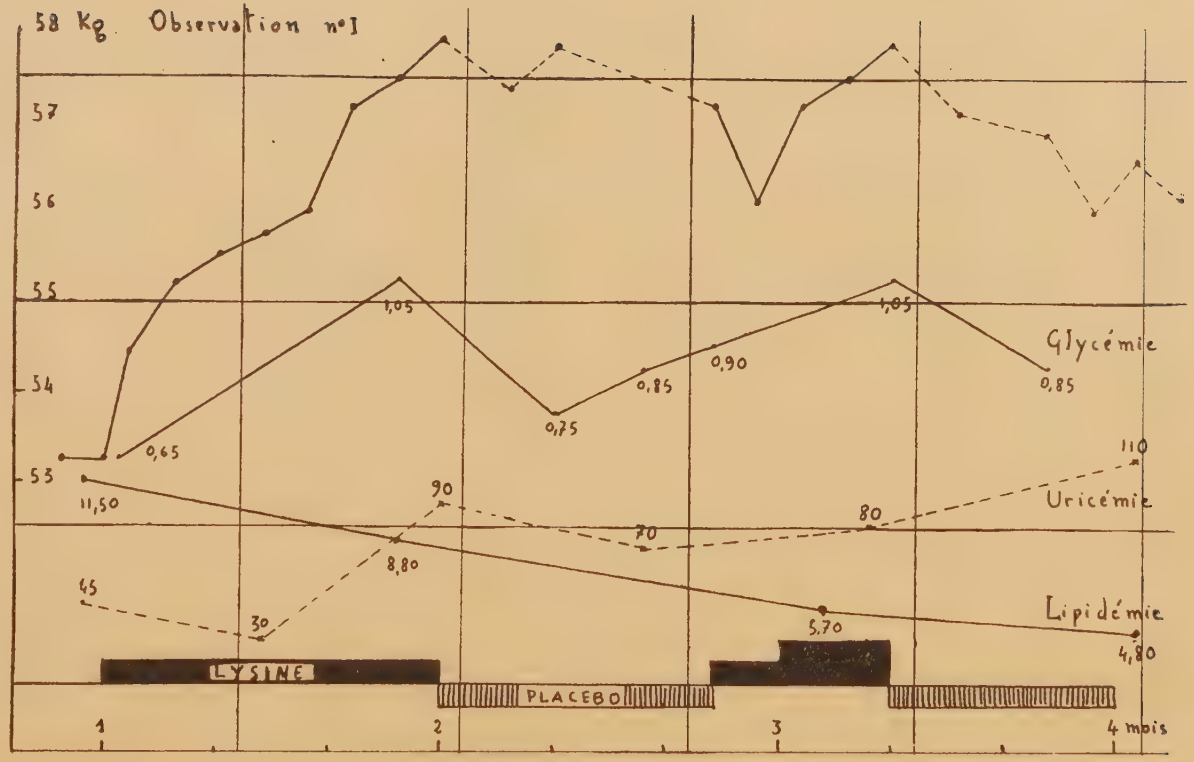
Pendant les premiers dix jours de son hospitalisation, le sujet n'a pris aucun poids. Après ce délai, son régime est supplémenté de 2 g. de D L lysine par jour. La supplémentation, dans une première phase, a duré un mois et le poids du malade a évolué suivant le graphique ci-joint.

Dans un deuxième temps, on remplace les deux ampoules de lysine par un placebo. La courbe de poids, qui était en hausse, est stoppée, et tend à diminuer.

Au bout de 22 jours de placebo, on redonne de la lysine à raison de 2 g. Comme le poids tend à diminuer toujours, nous décidons d'augmenter la dose de lysine à 4 g. Dans ces conditions, la courbe de poids remonte. Au bout de 10 jours de cette troisième phase, nous remplaçons la lysine par le placebo : de nouveau, la courbe de poids baisse.

Voici les tests biologiques que nous avons effectués pendant les trois mois d'observation de ce malade.

G. R.	4.000.000	3.800.000	4.150.000
G. B.	12.000	9.200	5.400
Poly neutro	74	63	60
Eosino	1	2	2
Baso	0	0	0
Lympho	18	35	36
Mono	7		
Métabolisme basal.	— 5,5 %		— 3,5 %
Protidémie	98 g.	97 g.	80 g.
Cholestérol T.	1,70	1,53	1,55
E.	1	0,70	0,80


58 Kg
Observation n°I
57
56
55
54
53
Glycémie
1,05
0,65
0,75
0,85
0,90
1,05
0,85
Uricémie
110
90
80
70
11,50
8,80
Lipidémie
45
30
5,70
4,80
LYSINE
PLACEBO
1
2
3
4 mois

Electrophorèse des protéines du plasma

	Avant	30e jour	40e jour	70e jour	20 j. après l'arrêt
	—	—	—	—	—
Albumine	32,5	48,5	46	54,5	52
Globuline alpha 1	8,5	5,5	4	4	4
Globuline alpha 2	15,5	9	9	8	8
Globuline béta	14	14	15,5	13,5	15
Globuline gamma	29,5	23	25,5	20	21
Rapport A/G	0,5	0,9	0,85	1,2	1,1

Les variations de poids sont exprimées sur le graphique. Il est clair que l'augmentation de poids va de pair avec la supplémentation, le poids ne se maintient pas dès qu'on remplace la lysine par le placebo.

Nous avons porté sur le graphique les variations de la glycémie, uricémie, lipidémie.

La glycémie est très basse au début, ce qui est banal chez un sujet très maigre. Elle augmente de façon très significative jusqu'à dépasser presque la normale vers le 25e jour.

L'uricémie suit une courbe assez curieuse. La baisse constatée au début peut traduire une augmentation de la protéinogénèse, alors que la hausse importante constatée à la fin de l'observation peut traduire une augmentation du catabolisme, allant de pair avec la chute du poids.

La lipidémie baisse durant les trois mois, elle passe de 11 g. 30 à 4 g. 80. Voilà un fait bien troublant que nous essayerons d'interpréter dans la discussion générale.

Observation n° 2 :

Il s'agit d'une observation analogue à la précédente. M. Le S..., 36 ans, rapatrié d'Indochine, présentant le syndrome anorexique des déportés. Ce sujet était déjà en reprise de poids sous l'influence d'un traitement à l'insuline, izoniazide et diverses vitamines. La pente de la courbe était cependant peu stisfaisante, ce qui nous a permis de substituer au traitement classique, une supplémentation de deux grammes de lysine. Nous avons observé un redressement de la courbe du poids ; le sujet a grossi de 4 kilogs en deux mois.

Le cholestérol total est passé de 1,85 à 2,34.

La T. A. de 12-8 à 10,5-6.

G. R. : 4.700.000 à 5.400.000.

G. B. : 4.600 à 5.800.

L'appétit du sujet s'est amélioré et le service de diététique nous a signalé une augmentation de l'apport calorique. Enfin, on nous a signalé une modification du comportement de ce malade qui, restant d'habitude apathique, allongé toute la journée sur son lit, s'est offert à prendre part aux menus travaux du service.

Au cours de cette observation, l'une des premières que nous avons étudiée, ce qui nous a semblé insolite c'est l'abaissement de la T. A., déjà initialement basse, associée à la reprise de poids.

Observation n° 3 :

M. AUM..., 41 ans. Hospitalisé pour phlébite d'étiologie imprécise. Cliniquement présente en particulier au niveau des yeux le cercle sénile. Découverte du syndrome humoral de l'athérosclérose.

	Avant	20e jour	60e jour	20 jours après l'arrêt
Cholestérol total	3,25	3,65	3,30	2,15
Cholestérol estérifié .	2,30	2,45	2	1,80
Rapport	0,71	0,67	0,60	0,83
Lipoprotéine béta...	132	135	142	150 un. V.
lipides totaux	11		11	8,75
Poids	62,800	63,500	64,700	64,000
T. A.	11 - 6	12 - 7	13 - 9	13 - 9
Albumine	— 20 %		— 5 %	
Globuline alpha 1 ..	— 12 %		+ 12 %	
Globuline alpha 2 ..	+ 8 %		N	
Globuline béta	+ 54 %		+ 25 %	
Globuline gamma ..	N		— 14 %	

Pendant les deux mois d'observations, il n'est apparu aucun phénomène cliniquement décelable.

A l'arrêt du traitement, s'est produit un violent épisode diarrhéique (six à huit selles par jour) qui a duré 5 à 6 jours.

Observation n° 4 :

M. AKAB..., 25 ans. Anémie par ankilostomiase. Traitement par deux g. de lysine après l'éradication des parasites.

	Avant	30e jour	60e jour
G. R.	2.850.000	3.650.000	4.200.000
G. B.	6.000	3.000	5.600
Cholestérol T.	1,07		2,30
Rapport Sérine/Globuline .	0,7	0,8	0,9
Gain de poids	4 kgs.		

Observation n° 5 :

M. ROG..., 80 ans (Hospice Montolivet).

Nous rapportons ici l'observation de l'un des huit vieillards auxquels nous avons consacré un chapitre. Ce vieillard présente un bon état général tient des propos logiques sur un ton enjoué. Il nous est adressé pour anorexie. Il présente, de plus, une constipation opiniâtre (deux selles par semaine).

	Avant	30e jour	50e jour
Poids	46,100	46,500	46.800
P. A.	22 - 11	16 - 10	15 - 9
Cholestérol	1,90		2.
Argininémie	82	61	66
Uricémie	60	72,5	88
Amidoacidémie	15	6,9	8,9
Azotémie	0,36	0,30	0,33

Electrophorèse :

Albumine	— 15 % à + 8 %
Globuline alpha	— 12 % à — 25 %
Globuline alpha 2	+ 8 % à — 16 %
Globuline béta	+ 20 % à + 6 %
Globuline gamma	+ 12 % à la normale

A signaler, que ce sujet n'aime pas la viande et se trouve au régime lacto-végétarien. Sous l'influence du traitement, il nous a signalé un meilleur appétit, une amélioration de la fonction intestinale, enfin, une « certaines faiblesse dans les jambes ».

Observation n° 6 :

Nous rapportons ici, sans entrer dans les détails, l'observation de quatre cas de maigreur par anorexie mentale. Malades du Service du Professeur VAGUE, à l'Hôpital Saint-Joseph. Trois de ces sujets, âgés respectivement de 19, 22 et 52 ans, étaient soumis au traitement classique sans 'obtention de résultats particulièrement satisfaisants.

Dans ces quatre cas, un seul a répondu positivement à la supplémentation. Il s'agit d'une jeune fille de 19 ans, hypernerveuse, sans troubles thyroïdiens. La courbe de poids obtenue, quoique irrégulière, se rapprochait de la courbe idéale (gain de 1 kg. par semaine). Nous avons constaté dans ce cas une baisse de l'aminoacidémie de 11 mg. à 9 et une baisse de l'argininémie de 63 à 46.

Les trois autres cas furent un échec partiel. Pas de gain de poids satisfaisant. Nous avons constaté ici une augmentation de l'aminoacidémie accompagnée d'une baisse significative de l'uricémie et de l'argininémie qui étaient initialement très élevées.

HYPOTHESES SUR LES MODALITES D'ACTION DE LA LYSINE

En dehors d'une action bénéfique sur l'état général et quelquefois sur le comportement des sujets observés, nous avons constaté trois faits objectifs :

1° - l'augmentation de poids ;

2° - la baisse de la tension artérielle ;

3° - une certaine action dans le métabolisme des lipides qui semble se traduire par une baisse de la cholestérolémie et, dans la plupart des cas où le dosage a été pratiqué, par une diminution de la lipidémie.

A partir de ces trois constatations, nous allons essayer de trouver les raisons de l'action de la lysine. Pour l'interprétation de ces faits, nous avons eu recours aux calculs statistiques et, en particulier, nous avons calculé les coefficients de corrélation.

Il nous paraît opportun de rappeler ici exactement le parti que l'on peut tirer de l'étude des coefficients de corrélation.

Le coefficient de corrélation indique qu'il existe un lien entre les variations concomitantes de deux variables. Lorsque sa valeur est située entre un seuil de signification qui est fonction du nombre de cas étudiés, et + 1 ou — 1, on dit qu'il y a corrélation. Lorsque le coefficient de corrélation est négatif, cela signifie que les variables évoluent en sens inverse. Lorsque le coefficient de corrélation est situé entre + 1 et le seuil de signification, on peut conclure à une évolution parallèle et de même sens, des variables ; mais il faut bien faire remarquer qu'une corrélation numérique entre deux séries de variables ne doit pas nécessairement faire conclure à une relation de cause à effet entre ces deux variables. Les variations de ces deux variables peuvent être concomitantes, non pas exclusivement parce que les facteurs considérés ont une influence réciproque, mais aussi parce que ces facteurs dépendent tous deux d'un autre facteur. Enfin, on peut avoir des corrélations numériques indéniables qui ne correspondent cependant à aucune cause commune influant sur les variables. On a simplement deux séries de nombres variant corrélativement par suite d'une coïncidence fortuite. Les conclusions tirées à partir des coefficients de corrélation doivent reposer sur des bases logiques pour être valables.

D'autre part, le calcul statistique nous a montré qu'il était impossible de former un groupe unique avec les résultats des expérimentations faites respectivement à l'Hôpital Sainte-Marguerite et à l'Hospice de Montolivet, en raison des différences significatives entre l'âge et le poids pour ces deux groupes.

Aussi, tous nos calculs porteront séparément sur ces deux séries d'expérience.

A. - Action sur le poids : (Tableau 14)

Nous avons constaté que l'augmentation de poids s'accompagnait des relations significatives suivantes :

— Baisse de l'amino-acidémie et de l'argininémie, ainsi que baisse de la lipidémie.

— Elévation des alpha 1 et gamma globulines, au vingtième jour.

L'absence de relation significative entre les variations de poids, l'âge et le poids initial semble indiquer que l'activité de la lysine n'est fonction ni de l'âge, ni du poids initial.

D'autre part, l'absence de relation significative avec la protidémie confirme la faillite de cet examen pour suivre l'évolution anabolique au cours des reprises de poids. Cepen-

Tableau 14

Corrélations des variations de poids (dP), avec l'âge, le poids et les variations des constantes humorales, au 20e jour

HOSPICE DE MONTOLIVET

Seuil de signification : ± 0,45

N = 20	R
AGE	— 0,16
POIDS	+ 0,31
AMINOACIDEMIE	— 0,62
URICEMIE	— 0,83
ARGININEMIE	— 0,14
AZOTEMIE	+ 0,29
CHOLESTEROL TOTAL	— 0,03

HOPITAL SAINTE-MARGUERITE

Seuil de signification : ± 0,45

N = 20	R
AGE	— 0,30
POIDS	+ 0,43
PROTIDEMIE	— 0,34
ALBUMINE	+ 0,47
GLOBULINES Alpha 1	+ 0,51
GLOBULINES Alpha 2	— 0,35
GLOBULINES Béta	— 0,16
GLOBULINES Gamma	+ 0,56
KALIEMIE	+ 0,10
LIPIDEMIE	— 0,49
CHOLESTEROL TOTAL	— 0,31
CHOLESTEROL ESTERIFIE	— 0,39

dant, le signe du coefficient de corrélation indique une évolution inverse entre le poids et la protidémie.

La corrélation positive, mais non significative, entre l'augmentation de poids et la kaliémie, semble exclure la possibilité d'une hémodilution.

Par contre, la baisse de l'amino-acidémie et de l'argininémie semble témoigner parfaitement d'une freination du catabolisme endogène sous l'influence de la supplémentation ; il nous semble que ces deux constantes humorales sont les fidèles témoins de l'activité de la protéinogénèse.

L'abaissement de la lipidémie totale, mesurée selon la méthode de Bloor, lorsque le poids augmente, nous paraît faire intervenir une propriété originale de la lysine, relevant d'une action directe sur le métabolisme des lipides, bien qu'il faille rappeler que dans l'étude du bilan des ingesta, nous avons constaté une absorption préférentielle des lipides avec baisse de la cholestérolémie.

Les relations entre l'augmentation du poids et certaines fractions du protidogramme nous semblent intéressantes. Il faut bien préciser que nous ne discutons pas sur les valeurs absolues, mais sur les variations de ces éléments.

Il faut rappeler ici les notions classiques sur le renouvellement des protéines sanguines. Les vitesses de renouvellement sont différentes ; c'est ainsi que 6 jours après plasmaphérèse, lors d'une réalimentation par la viande, les globulines dépassent de 43 % leur niveau initial, alors que l'albumine ne l'a pas encore atteint (Kerr et Whipple). D'autre part, lorsqu'on réalimente avec du pain de saumon (très riche et salmine), il y a une inversion du rapport s/g, qui devient alors 1 albumine/2 globulines (Holman et Whipple).

Enfin, une longue période de restriction protéique alimentaire fait tomber les albumines et maintient les globulines, alors que dans la période de restauration protéique, il y a production abondante de globulines, tandis que la restauration de l'albumine exige plusieurs semaines (Zeldis et Alling).

Or, nous constatons une relation positive entre l'augmentation de poids et l'augmentation de l'albumine, des gamma et alpha 1 globulines. La relation étant particulièrement significative pour l'augmentation des gamma globulines jusqu'au vingtième jour, pour ensuite revenir aux valeurs normales. Cette action manifeste de la supplémentation en lysine sur le taux des gamma globulines semble indiquer l'intervention de la moelle osseuse et du système réticulo-endothélial, tout au moins dans la phase précoce de la régénération protéique.

Les expériences d'hépatectomie totale montrent un effondrement prédominant des fractions albumine et alpha 1,

ce qui nous permet de conclure que, dans notre expérience, l'évolution parallèle de la reprise du poids et des fonctions albumine et alpha 1 globuline peut indiquer une action directe de la lysine sur le foie.

Tous ces faits semblent indiquer une action directe de la supplémentation sur l'accroissement pondéral et la régénération de certaines protéines sanguines.

B. - Action sur la tension artérielle : (Tableau 15)

Nous avons constaté que les modifications de la tension s'accompagnaient des relations figurées dans le tableau.

La baisse de la tension artérielle s'accompagne :
— d'une augmentation de poids, des alpha 1 et gamma globulines, du cholestérol estérifié ;
— d'une baisse de l'amino-acidémie et de la protidémie,
— d'une baisse du cholestérol total et de la lipidémie.
enfin, d'une baisse de la kaliémie.

D'autre part, nous n'avons trouvé aucune relation entre la tension artérielle, l'âge et le poids.

Comment expliquer la baisse de la tension artérielle, nous ne voyons que deux probabilités, ou bien par baisse de la volémie, ou bien par diminution de l'intensité des contractions cardiaques.

Nous avons déjà parlé des relations et des analogies entre la lysine et le potassium. Au niveau du cœur, le potassium est réputé être « diastolisant », c'est-à-dire en fait vagomimétique.

En admettant l'entrée de la lysine dans la cellule musculaire, il est possible par le jeu des équilibres de Donan, de concevoir une augmentation de la pression osmotique intracellulaire. Dans ce cas, il y aurait entrée d'eau dans la cellule aux dépens du secteur extra-cellulaire, d'où baisse de la volémie et baisse de la tension artérielle. Cette explication peut s'accorder avec l'augmentation de poids, si elle est le résultat de l'augmentation de l'hydratation tissulaire.

Ou bien le cation lysine entrant dans la cellule faciliterait la sortie ducation potassium, lequel au niveau du muscle cardiaque présente des propriétés parasympathicomimétiques (ralentissement du rythme, diminution de l'intensité des contractions). Cet action au niveau du cœur peut rendre compte de la baisse de la tension artérielle et de la baisse préférentielle de la tension systolique. Nous avons observé, chez quelques vieillards, un léger ralentissement du pouls, mais ceci est très douteux, car de nombreux facteurs peuvent fausser les résultats.

Nous n'avons pas trouvé de modifications significatives

Tableau 15

Corrélations des variations de la tension systolique, avec l'âge, le poids et les variations des constantes humorales au 20e jour

HOSPICE DE MONTOLIVET

Seuil de signification : ± 0,45	
N = 20	R
AGE	+ 0,39
POIDS	+ 0,19
dP	— 0,57
AMINOACIDEMIE	+ 0,37
ARGININEMIE	+ 0,46
URICEMIE	+ 0,32
AZOTEMIE	— 0,41
CHOLESTEROL TOTAL	+ 0,62

Seuil de signification : ± 0,45	
N = 20	R
AGE	+ 0,29
POIDS	— 0,31
dP	— 0,38
PROTIDEMIE	+ 0,47
ALBUMINE	— 0,25
GLOBULINES Alpha 1	— 0,49
GLOBULINES Alpha 2	+ 0,31
GLOBULINES Béta	+ 0,16
GLOBULINES Gamma	— 0,48
KALIEMIE	+ 0,53
LIPIDEMIE	+ 0,63
CHOLESTEROL TOTAL	+ 0,43
CHOLESTEROL ESTERIFIE	— 0,50

de la kaliémie pour appuyer cette dernière hypothèse. Cependant, une variation de la kaliémie a pu très bien nous échapper, à cause des différents mécanismes de correction qui sont mis en œuvre rapidement.

Nous nous hasardons, sous toute réserve, à dire que la lysine présente des analogies remarquables avec un médiateur cholinergique.

Nous nous appuyons sur les trois faits suivants :

— augmentation de la sécrétion des glandes de l'estomac
— accélération du transit intestinal (diarrhée)
— et enfin, chute de la tension artérielle avec, peut-être, ralentissement du pouls.

Tous ces effets sont reproduits par l'excitation du système parasympathique.

C. - Action sur le métabolisme des lipides : (Tableau 16).

Nous avons pu constater les relations suivantes entre le cholestérol total et estérifié, les variations de la tension artérielle et les constantes humorales :

a) *Cholestérol total :*

Il varie dans le même sens que la tension systolique, mais n'a pas de relations avec la tension diastolique. A signaler que cette relation n'est significative que pour les sujets de Montolivet.

Une augmentation du cholestérol s'accompagne d'une augmentation des globulines alpha 2 et de la lipidémie totale. Ce sont les seules relations significatives que nous avons trouvées ici, à signaler cependant la corrélation limite avec la protidémie qui semblerait témoigner d'une évolution parallèle du taux de cholestérol total et du taux des protéines circulantes.

b) *Cholestérol estérifié :*

Nous avons une relation significative avec la protidémie totale et le cholestérol estérifié qui évolueraient dans le même sens.

Par contre, une augmentation du cholestérol estérifié correspondrait à une baisse de la tension systolique sans qu'il y ait par ailleurs de relation évidente avec la tension diastolique.

Contrairement à ce qu'il se passe, avec le cholestérol total, le cholestérol estérifié n'a pas de relation avec les variations de la lipidémie.

Aucune relation proportionnelle entre les variations du cholestérol total, l'âge et le poids.

Tableau 16

Corrélations des variations du cholestérol total et du cholestérol estérifié, avec l'âge, le poids, les variations de la tension artérielle et des constantes humorales au 20e jour du traitement

HOSPICE DE MONTOLIVET

Seuil de signification : ± 0,45	
N = 20	R
AGE	+ 0,28
POIDS	+ 0,31
dP	— 0,03
AMINOACIDEMIE	— 0,15
ARGININEMIE	+ 0,08
URICEMIE	+ 0,38
AZOTEMIE	— 0,11
T. A. systolique	+ 0,62
T. A. diastolique	+ 0,39

HOPITAL SAINTE-MARGUERITE

Seuil de significat. ± 0,45	CH. Total	CH. estérifié
N = 20	R	R
AGE	+ 0,35	+ 0,26
POIDS	+ 0,19	+ 0,38
dP	— 0,31	— 0,39
PROTIDEMIE	+ 0,43	+ 0,64
ALBUMINE	— 0,11	+ 0,31
GLOBULINES Alpha 1	— 0,18	— 0,09
GLOBULINES Alpha 2	+ 0,45	+ 0,14
GLOBULINES Béta	+ 0,24	+ 0,41
GLOBULINES Gamma	— 0,17	+ 0,34
KALIEMIE	— 0,19	— 0,07
LIPIDEMIE	+ 0,52	+ 0,21
T. A. systolique	+ 0,43	— 0,50
T. A. diastolique	+ 0,21	— 0,16

Il ne nous appartient pas d'entrer dans le débat confus de la pathogénie et de la thérapeutique de l'athéro-sclérose.

Cependant au cours de ce travail, nous avons démontré :

— que la lysine favorisait l'estérification du cholestérol chez nos malades ;
— que la lysine semblait jouer un rôle hépato-protecteur lors des surcharges lipidiques expérimentales chez le rat ;
— que la lysine assurait la conservation des acides gras polyéthylémiques du foie de rat (diene et triene) ;
— enfin, que la lysine favorisait la baisse du cholestérol circulant.

Aussi nous paraît-il indispensable d'émettre quelques hypothèses sur le rôle de la lysine dans le métabolismbe des ilpides.

Sinclair et Kinsell ont prouvé l'utilisation des acides gras insaturés essentiels dans la prévention de l'hypercholestérolémie. A l'heure actuelle, cette opinion est controversée ; en effet, les résultats obtenus avec des huiles riches en acides linoléique et linolénique sont peu constants.

Thomasson considère que le pouvoir hypocholestérolémiant des acides gras insaturés est inversement proportionnel à l'activité vitaminique F, ce qui expliquerait que du point de vue de l'action sur le cholestérol, les acides diéniques sont beaucoup moins actifs que les acides polyéniques des huiles de poissons, par exemple. Or, il semble bien que la lysine favorise soit la conservation, soit la formation des acides gras insaturés. Il se pourrait que de cette façon, elle intervienne sur les formes de transport du cholestérol, ne fut-ce que du point de vue énergétique.

D'autre part, l'apparente contradiction qui apparaît lors de la supplémentation en lysine chez des sujets soumis à un régime libre, entre l'augmentation de l'appétit pour les lipides et la baisse du cholestérol, peut trouver une confirmation dans les études cliniques de Kekwick et Pawan. En effet, ces auteurs ont montré que des obèses auxquels on administre des régimes de valeur calorifique égale, perdent du poids plus rapidement avec des graisses, moins rapidement avec des protides, et encore moins rapidement avec des glucides. Ceci a conduit Pennington à proposer, avec de bons résultats, un régime amaigrissant comprenant une forte proportion de lipides, un taux moyen de protides et très peu d'hydrates de carbone.

Ainsi il semblerait qu'en réalité, une des causes favorisantes de l'athérosclérose et de l'hypercholestérolémie soit, avant tout, l'excès d'hydrates de carbone dans l'alimentation. Rappelons-le, nous avons bien montré que les sujets rece-

vant une diète libre supplémentée en lysine consommaient davantage de lipides et moins de glucides. Il semblerait que cette diminution de la consommation des hydrates de carbone, sous l'effet de la lysine, soit une des raisons valables de la diminution de la cholestérolémie et de la lipidémie.

Ce développement explique la contradiction apparente entre la majoration de l'apport calorique sous l'influence de la supplémentation et la baisse du cholestérol et de la lipidémie. Nous pensons en outre que la lysine, par un méconisme inconnu, intensifie la mobilisation et la dégradation des graisses. La preuve en est que :

Lorsque le sujet peut sélectionner ses aliments, il mange plus de graisses.

Cette modification du comportement alimentaire s'accompagne — comme nous l'avons constaté quelquefois — d'une augmentation passagère du cholestérol dans les vingt premiers jours du traitement, suivie, ensuite, d'une diminution significative.

En associant la supplémentation en lysine à un régime pauvre en graisses, il semble qu'on ait des chances d'obtenir, au niveau du foie, une réduction des graisses neutres, une estérification du cholestérol par les acides gras insaturés. Ce cholestérol estérifié est hydrosoluble et a peu de chance de se déposer dans les artères.

Il devient donc possible de penser à un mécanisme de prévention de l'athérosclérose.

Des facteurs protéiques tels que les salmines, le sulfate de protamine, se sont révélés avoir un effet anti-athéromateux. Des anti-coagulants, certains stérols végétaux, le facteur lipocaïc présentent un effet hypocholestérolémiants et agiraient également sur les liproprotéines de Sf élevé qui sont sont les plus redoutables,

Nous n'avons pas pratiqué systématiquement le dosage des beta lipoprotéines, car il est sujet à de nombreuses critiques. Il aurait été intéressant de pouvoir faire des lipidogrammes ; les difficultés d'ordre technique nous en ont empêché. Nous nous sommes contentés du protidogramme et nous avons pu constater quelquefois une baisse significative des beta globulines. Une action sur les cenapses lipoprotéiques de gros poids molléculaires qui migrent avec la fraction beta, nous paraît donc possible.

En définitive, la supplémentation en lysine du régime entraîne de façon assez constante une augmentation de poids avec baisse de la tension artérielle, une action sur le métabolisme des lipides.

En outre, signalons l'action bénéfique sur l'état général qui se manifeste par une sensation de mieux-être, un meil-

leur appétit, une plus grande tolérance vis-à-vis des graisses. On peut dire que la supplémentation a valorisé le régime. L'association de l'augmentation de poids et de la diminution de la tension artérielle nous semble un élément intéressant, d'autant qu'à notre connaissance, aucun produit anabolisant ne possède cette double activité.

La lysine nous paraît un facteur essentiel dans l'alimentation de l'adulte et du vieillard. Les troubles de la sénescence nous semblent l'indication majeure.

Conclusions

Au cours de ce travail, nous nous sommes proposés d'étudier l'action métabolique de la lysine et d'expliciter l'éventuel intérêt d'une supplémentation en cet acide aminé dans le régime de l'adulte et du vieillard.

Enfin, nous avons essayé de trouver les raisons des diverses modalités de son action.

Dans un premier temps, nous avons essayé de faire une revue générale des travaux parus à ce jour concernant la supplémentation par la lysine, son métabolisme et son intérêt thérapeutique.

Notre contribution personnelle s'est déroulée sur plusieurs plans :

1° - Nous avons tout d'abord réalisé une étude expérimentale chez le rat stéatosé, ce qui nous a permis, semble-t-il, de mettre en évidence un effet hépato-protecteur de la lysine, confirmé par l'étude de la composition chimique des foies et par l'anatomopathologie.

2° - Par l'étude du bilan des ingesta chez deux sujets, nous avons démontré que la supplémentation par 2 g. de lysine entraînait une augmentation du besoin calorique qui se manifeste particulièrement par une augmentation de la consommation des lipides. Cette modification du comportement alimentaire s'accompagnant d'une légère baisse de la cholestérolémie totale.

3° - Nous avons étudié quatre séries de malades qui ont reçu, pendant des durées différentes, des doses quotidiennes de 1 à 2 g. de lysine. Notre expérience porte sur 75 sujets chez lesquels nous avons constaté :

1° - Une augmentation de poids oscillant entre 500 g. et 1 kilo chez 55 % des sujets au bout de 20 jours de traitement.

2° - Une diminution concomitante de la tension artérielle portant à la fois sur les chiffres systoliques et diastoliques et qui est de l'ordre de 10 %.

3° - Des modifications humorales que l'on peut schématiser ainsi :

— abaissement de la cholestérolémie totale de l'ordre de 10 % dans 80 % des cas et au bout de 20 jours de traitement ;

— le cholestérol estérifié ne présente pas une évolution parallèle à celle du cholestérol total. Le rapport d'estérification tend à se normaliser.

— des modifications de la lipidémie totale se traduisent par une diminution précoce de l'ordre de 12 %, ce qui semble confirmer l'action de de la lysine dans le métabolisme des graisses ;
— la protidémie, au cours de notre expérimentation, n'a pas suivi les modifications du poids. A notre avis, elle semble un témoin peu fidèle des états d'anabolisme ;
— des modifications de l'amino-acidémie et de l'argininémie qui témoignent de l'état de dénutrition des vieillards que nous avons étudiés. Sous l'influence de la supplémentation, ces deux constantes sanguines tendent à reprendre des valeurs normales, ce qui reflète une diminution du catabolisme endogène ;
— l'uricémie et l'azotémie présentent une tentance à la diminution au début pour s'élever ensuite. Toutes modifications qui, associées à l'évolution de l'amino-acidémie et l'argininémie, indiquent une activation du métabolisme des nucléo-protéines, une stimulation du système arginasique. Ces deux éléments nous semblent des témoins valables de l'anabolisme protéique ;
— une modification non significative de la kaliémie. Il est à noter cependant qu'un certain nombre d'actions pharmacodynamiques de la lysine pouvait faire penser à une activité pseudo-vago-mimétique qui justifierait, dans une certaine mesure, une analogie d'action entre la lysine et le potassium.

En résumé, la supplémentation en lysine du régime de l'adulte et du vieillard entraîne une amélioration de l'état général et des variations humorales qui nous semblent pleines d'intérêt. Nous avons voulu montrer, dans ce travail, qu'à côté de son rôle de vecteur d'azote indifférencié, la lysine possède un rôle physiologique qui lui est propre, et nous pensons que les résultats que nous apportons pourront susciter d'autres travaux pour une meilleure connaissance des problèmes de nutrition sous leur aspect dynamique.

Lu et approuvé
Le Président du Jury :
M. AUDIER

Vu et approuvé
Le Doyen :
G. MORIN

Vu et permis d'imprimer
Aix, le 20 Décembre 1959
Le Recteur : J. BLACHE.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine, dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et mébrisé de mes Confrères si j'y manque.